Leiden 1956 Lane

ENIGE ASPECTEN VAN DE SINUSITIS MAXILLARIS CHRONICA PURULENTA

allergologisch - bacteriologisch - histopathologisch

M. G. C. FRANSSEN

ENIGE ASPECTEN VAN DE SINUSITIS MAXILLARIS CHRONICA PURULENTA

ENIGE ASPECTEN VAN DE SINUSITIS MAXILLARIS CHRONICA PURULENTA

allergologisch - bacteriologisch - histopathologisch

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. P. A. H. DE BOER, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 21 NOVEMBER 1956 TE 16 UUR

DOOR

MARTINUS GERARDUS CORNELIS FRANSSEN

geboren te Venlo in 1926

H. E. STENFERT KROESE N.V. — LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR. H. A. E. VAN DISHOECK

Aan de nagedachtenis van mijn Moeder
Aan mijn Vader
Aan mijn Vrouw en kinderen

Dit proefschrift werd bewerkt in de afdeling voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Het bacteriologisch onderzoek werd verricht op het laboratorium voor sputumonderzoek van de afdeling voor Inwendige Geneeskunde. Het histopathologisch onderzoek geschiedde in nauwe samenwerking met de heer M. VAN WIJHE, prosector van het Pathologisch Laboratorium en Dr. J. F. PH. HERS, die ons vooral behulpzaam was bij het localiseren van de bacteriën in het weefsel. Tandheelkundig advies werd verkregen van de heer U. J. VAN DIJK, hoofd van de tandheelkundige afdeling. Het röntgenologisch onderzoek werd verricht op het röntgenologisch instituut. De statistische bewerking van de gegevens geschiedde door A. SPOOR, als physicus verbonden aan de afdeling voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde.

The discoveries of the allergists have produced one of the great quiet revolutions in practice of medicine, almost as epochal as the germ theory of disease.

E. R. FAULKNER.

Ann. Otol. Rhin. Laryng. 47: 144 1938.

INHOUD

Blz.

HOOFDSTUK I. INLEIDING 1

HOOFDSTUK II. LITERATUUR BETREFFENDE ALLERGIE EN SINUSITIS. 5
1. Aetiologisch verband tussen allergie en sinusitis 5
2. Sinusitis bij allergie van de tractus respiratorius . . . 7
3. Sinusitis onder de bevolking 8

HOOFDSTUK III. ENQUÊTE BETREFFENDE HET VOORKOMEN VAN ALLERGIE ONDER 500 STUDENTEN EN 240 VERPLEEGSTERS . . . 10

HOOFDSTUK IV. DE CRITERIA VOOR ALLERGIE 15
1. Eosinophilie 15
1) De bloed-eosinophilie 16
2) De weefsel-eosinophilie 18
3) De secreet-eosinophilie 19
2. Aspect van het neusslijmvlies 24
3. Persoonlijke anamnese 24
4. Huidtest 24
5. Neuspoliepen 27
6. Familie-anamnese 28
7. Weefseloedeem 28
8. Verdikt sinusslijmvlies 29

HOOFDSTUK V. ONDERZOEK NAAR HET VOORKOMEN VAN NEUSALLERGIE BIJ 255 PATIËNTEN LIJDENDE AAN CHRONISCHE ETTERIGE SINUSITIS MAXILLARIS 30
1. Algemene gegevens betreffende de patiënten 30
2. Het afzonderlijk voorkomen van de criteria voor neusallergie 32
3. Frequentie van neusallergie onder 255 sinusitis-patiënten 38
4. Klinisch verschil tussen allergische en niet-allergische sinusitis 41

HOOFDSTUK VI. HET UITSLUITEN VAN ANDERE OORZAKEN VAN HET CHRONISCH WORDEN VAN EEN SINUSITIS 45
1. Anatomische afwijkingen 45
2. Odontogene factoren 46

Blz.

3. Primair chronische rhinitis 48
4. Adenoide vegetaties 48
5. Weerstandsverminderende ziekten 48
6. Infectie vanuit de lagere luchtwegen 48
7. Slechte hygiëne 49
8. Eigenschappen van de bacterie, die de infectie veroorzaakt 50
9. Bacteriële allergie 50

HOOFDSTUK VII. ALLERGIE ALS PRAEDISPONERENDE FACTOR VOOR HET CHRONISCH WORDEN VAN EEN BACTERIËLE ONTSTEKING DER NEUSBIJHOLTEN 53

1. Oedeem 53
2. Veranderingen in de viscositeit van het neussecreet . . 53
3. Metaplasie van het epitheel 54
4. Alkalisch worden van het neussecreet 54

HOOFDSTUK VIII. HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK VAN HET SLIJMVLIES UIT 26 GEOPEREERDE KAAKHOLTEN 56

HOOFDSTUK IX. ONDERZOEK NAAR DE BACTERIËLE FLORA BIJ 215 CHRONISCHE ETTERIGE KAAKHOLTE-ONTSTEKINGEN 60

1. Bacteriologische bevindingen bij 215 sinusitiden 61
2. Invloed van allergie en haemophilus-infectie op het klinisch verloop van de sinusitis 64

HOOFDSTUK X. VERGELIJKING TUSSEN DE BACTERIËLE ONTSTEKINGEN VAN KAAKHOLTE, MIDDENOOR EN BRONCHI 67

SAMENVATTING EN CONCLUSIES 74

SUMMARY AND CONCLUSIONS 79

LITERATUUR 85

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Over een mogelijke samenhang tussen allergie en chronische etterige ontstekingen in de tractus respiratorius is nog weinig bekend. Door velen wordt deze betwijfeld. Enkelen slechts zijn er van overtuigd. Indien deze samenhang aangetoond zou kunnen worden, brengt dit zeer belangrijke therapeutische consequenties met zich mee. Door een toevallige waarneming zijn wij met dit probleem in aanraking gekomen. Tijdens een onderzoek naar de diagnostische betekenis van de neus-eosinophilie bleek tot onze verrassing dit verschijnsel zeer vaak bij chronische etterige sinusitis maxillaris voor te komen. Dit was de aanleiding om het onderzoek uit te breiden met een studie betreffende de betekenis van allergie in de pathogenese der chronische etterige sinusitis. Elke verheldering in de aetiologie van deze vorm van sinusitis kan immers een uitgangspunt zijn voor een meer bevredigende therapie van deze aandoening, die nog te vaak onvoldoende op de gebruikelijke behandeling reageert. Het probleem der sinusitis ligt niet zozeer in het ontstaan der ontsteking, dan wel in de oorzaak van het chronisch worden van zovele sinusinfecties. Hoewel de mening, dat allergie hierbij een belangrijke factor kan zijn reeds vaker in de literatuur tot uiting is gekomen, werd voor zo ver ons bekend, hierover nog niet een systematisch onderzoek bij een redelijk groot aantal patiënten verricht.

Over allergie is zoveel gepubliceerd, dat een ieder zich naar behoefte aan deze onafzienbare stroom klinische, immuno-biologische en experimentele gegevens kan verzadigen en wij ons kunnen beperken tot enige oriënterende opmerkingen. De talrijke definities van allergie komen in hoofdzaak met elkaar overeen. Zeer beknopt kan men zeggen, dat allergie een verandering is in het reactie-patroon van de weefsels bij herhaald contact met lichaamsvreemde stoffen. Dat wil dus zeggen: een „anders gevoelig" zijn. Deze verandering ontwikkelt zich slechts bij een bepaalde groep mensen en men spreekt dan van een allergische constitutie. Zonder enige twijfel is deze constitutie onder meer door erfelijke factoren bepaald. De veranderde reactiviteit berust op de vorming van reaginen of anti-lichamen, die met het allergeen een voor het weefsel schadelijke activiteit ontplooien. De hierdoor optredende verschijnselen als oedeem, vermeerderde kliersecretie, eosinophiele en plasmacellulaire weefselinfiltratie en spasmen van de gladde musculatuur, berusten deels op de toxische werking

1

van de antigeen-antilichaam-combinatie, deels op de afweerreacties van het lichaam tegen deze noxe. Omdat de allergische ziekten bij de mens vrijwel nooit het beeld van de anaphylactische shock uit het dierexperiment vertonen, maar slechts enkele verschijnselen hiervan, spreekt Hansen (1954) van shockfragmenten.

De weefselreactie op een allergisch „trauma" kan men gedeeltelijk beschouwen als niet-specifiek afweerpatroon van het weefsel tegen het allergeen als „stressor agent" d.w.z. het „local adaptation syndrome" van Selye (1955). Het specifieke element zit dan in de aanleiding tot dit syndroom (het allergeen als „stressor agent") en in de eosinophilie als onderdeel van het syndroom. Het hypophyse-bijniersysteem schijnt een belangrijke rol te spelen bij de allergische reactie, maar de wijze waarop dit geschiedt is nog grotendeels onbekend. Zo menen Eriksson-Lihr e.a. (1949), dat allergie een adaptatie-ziekte is door relatieve bijnierschors-insufficientie. Quarles van Ufford (1953) bestudeerde de bijnierfunctie bij allergische patiënten en vond deze meestal normaal. Wel zag hij bij asthma-patiënten gemiddeld in hoger percentage een lage bijnierfunctie dan bij de anderen. Later zal uitvoeriger op verschillende ter zake dienende facetten van de allergie teruggekomen worden.

Afgezien van ziekten als asthma bronchiale, hooikoorts, urticaria en dauwworm, waarvan allergie vrijwel steeds de oorzaak is, zijn er ook aandoeningen, waarbij allergie de bodem vormt, waarop de ziekte zich ontwikkelt. Zo leert de ervaring, dat allergisch slijmvlies praedisponeert tot chronische bacteriële infecties. Men heeft dit gezien bij de chronische sinusitis van lijders aan allergische rhinitis en bij de chronische bronchitis van asthma-patiënten. Dit zijn klinisch manifeste allergische syndromen, maar het is ook mogelijk, dat bij minder duidelijke allergische symptomen dergelijke chronische slijmvlies-ontstekingen, bij nader onderzoek, toch op allergische bodem ontstaan blijken te zijn.

Bacteriële infecties van normaal respiratoir slijmvlies treden doorgaans in acute vorm op en genezen in korte tijd of lopen fataal af. Dergelijke ontstekingen worden niet „van zelf" chronisch. Betrekkelijk weinig voorkomende oorzaken van dit chronisch worden als anatomische variaties, corpora aliena, diabetes mellitus, cardiale stoornissen e.a. kunnen meestal uitgesloten worden. Aldus blijft er een groep over, die men veelal idiopathisch noemt. Bij een op allergie gericht onderzoek vindt men onder deze idiopathische gevallen zó regelmatig aanknopingspunten voor een allergisch substraat, dat het leggen van een aetiologisch verband zich opdringt.

Het doel van dit onderzoek is tot een inzicht te komen over de werkelijke betekenis van allergie bij deze chronische infecties der luchtwegen. Aangezien wij een groot aantal patiënten met sinusitis ter behandeling krijgen, ligt het voor de hand dat wij dit probleem

van de rhinologische kant bekeken hebben. Ons materiaal was van dien aard, dat wij tevens in staat waren nauw verwante problemen als de bacteriële flora en het histopathologisch beeld van de sinusitis, alsmede de samenhang tussen sinusitis en bronchiectasis in deze studie te betrekken.

Wij hebben ons beperkt tot de voor onderzoek goed toegankelijke en frequent voorkomende chronische etterige sinusitis maxillaris (verder kortheidshalve sinusitis genoemd). Hieronder wordt verstaan een niet-specifieke, chronische, met etterig exsudaat gepaard gaande ontsteking van het sinusslijmvlies. De diagnose werd pas gesteld, als bij kaakpunctie pus of mucopus in de spuit werd opgezogen, of als bij het spoelen uit een tevoren schone of duidelijk minder secreet bevattende neushelft, purulent secreet voor de dag kwam. Een sinusitis noemen we chronisch, als de typische verschijnselen van de acute sinusitis, zoals koorts en heftige hoofdpijn, niet of niet meer aanwezig zijn en eventuele klachten langer dan een maand bestaan. Vaak wordt de sinusitis toevallig bij het routine-onderzoek ontdekt zonder aanknopingspunten in de anamnese. Het spreekt vanzelf dat wij deze gevallen steeds als chronisch beschouwen.

Het lijkt ons verantwoord de chronische ethmoiditis bij onze patiënten op te vatten eensdeels als een uitbreiding van de sinusitis maxillaris, anderdeels als een aandoening, die parallel hiermee verloopt en mutatis mutandis dezelfde pathogenese heeft. Een tegelijk bestaande sinusitis frontalis chronica werd zelden gezien en slechts eenmaal werd een dubieuze sinusitis sphenoidalis gevonden.

Om duidelijk te maken welke vormen van sinusitis onderzocht werden, diene het volgende schema:

TABEL 1. KLINISCHE VORMEN DER SINUSITIS

Table 1. Clinical types of non-specific chronic purulent maxillary sinusitis [1]

Sinusslijmvlies		Allergie	Infectie	Pus in de sinus
A. Hyperplastisch	1)	+	—	—
	2)	+	+	—
	3)	+	+	+
	4)	—	+	—
	5)	—	+	+
B. Niet hyperplastisch	6)	—	+	+
	7)	—	+	—
	8)	—	—	+

De vormen onder 3), 5) en 6) werden in dit onderzoek betrokken. De onder 8) genoemde vorm is waarschijnlijk geen echte sinusitis, maar een toestand waarbij de sinus fungeert als reservoir voor pus,

[1] Henceforth briefly indicated as sinusitis.

die afkomstig is van andere bijholten (Ondraschek 1943) of van een naar de kaakholte doorgebroken tandwortelabsces. Het slijmvlies is volgens Voss (1938) hierbij niet ontstoken.

Veel aandacht zal besteed worden aan de criteria, op grond waarvan een neusallergie bij sinusitis aangenomen mag worden. Voor zover nodig en mogelijk werd de betrouwbaarheid van deze criteria aan eigen materiaal getoetst.

Daar de literatuurgegevens over het voorkomen van allergie onder de bevolking schaars zijn en beslist onvoldoende voor wat betreft het voorkomen van respiratoire allergie, werd door ons een enquête gehouden onder 500 studenten en 240 verpleegsters, waarvan de resultaten uitvoerig in een apart hoofdstuk geanalyseerd zullen worden. Andere mogelijke oorzaken van het chronisch worden van een sinusitis konden in de meeste gevallen uitgesloten worden. Het bleek goed mogelijk aannemelijk te maken, dat neusallergie voor chronische bacteriële infectie der kaakholten praedisponeert. Het histopathologisch onderzoek van 26 biopsie-preparaten werd vooral gericht op het voorkomen van weefsel-eosinophilie en metaplasie. Tevens werd d.m.v. bepaalde kleuringen naar bacteriën in het weefsel gezocht.

Wij zijn ons ervan bewust, dat het aantal facetten der sinusitis, die ter sprake zullen komen, wellicht groter is dan voor behandeling in één studie wenselijk zou zijn. Toch leek het ons gerechtvaardigd juist bij een klinisch onderwerp, waarover nog zoveel meningsverschillen bestaan, alle beschikbare gegevens te gebruiken om tot ons doel te komen, n.l, het vaststellen van de betekenis die allergie bij het tot stand komen der sinusitis zou kunnen hebben. Bovendien menen wij, dat de kwantiteit der observaties de kwaliteit der interpretaties niet heeft verminderd, omdat bij het betreden van voor ons minder bekend terrein naast literatuurstudie regelmatig advies ingewonnen werd bij, in de betrokken onderwerpen ervaren, collegae. De statistische betekenis van bepaalde observaties werd, waar nodig, nagegaan. Daar het meestal „ja of nee" kwesties betrof, kon de significantie doorgaans met eenvoudige standaarddeviatie-bepalingen berekend worden. In enkele gevallen werd van de χ^2-test gebruik gemaakt. Wanneer het resultaat van een dergelijke berekening uitgedrukt wordt met: S(significantie) = x %, dan wordt hiermee bedoeld, dat er bij een groot aantal aequivalente onderzoekingen door toeval slechts in 100—x % van deze onderzoekingen een zelfde resultaat te verwachten is. Een significantie van 95 % lijkt ons hier voldoende om aan te nemen, dat er andere factoren dan het toeval in het spel zijn. Indien x kleiner is dan 95, achten we dit een te kleine waarde om er conclusies uit te trekken.

HOOFDSTUK II

LITERATUUR BETREFFENDE ALLERGIE EN SINUSITIS

In dit literatuuroverzicht zal in enige paragrafen samengevat worden, hoe men tot nu toe denkt over de betekenis van allergie bij het ontstaan van de sinusitis, alsmede enige gegevens over de frequentie van sinusitis bij allergie van de tractus respiratorius, en publicaties over de frequentie van sinusitis in het algemeen.

1. AETIOLOGISCH VERBAND TUSSEN ALLERGIE EN SINUSITIS

In zijn studie over de ontstekingen der neusbijholten bespreekt Skillern (1920) uitvoerig de oorzaken van de chronische sinusitis en noemt: 1. slechte drainage door septumdeviatie, choane-atresie en slijmvliesverdikkingen. 2. speciale virulentie der bacteriën. 3. herhaalde infecties van de sinus. 4. voortdurende irritatie. 5. consistentie van het secreet. 6. individuele ontvankelijkheid. 7. voortdurende secretie vanuit een andere sinus. 8. reeds bestaande ontstekingstoestanden.

Tot op heden is er behalve de nog omstreden betekenis der allergie geen andere zienswijze bijgekomen.

De acute sinusitis maxillaris ontstaat volgens dezelfde auteur op de volgende wijzen: 1. idiopathisch. 2. door uitbreiding van een rhinitis. 3. door infectieziekten, waaronder vooral influenza. 4. odontogeen. 5. door besmetting vanuit andere bijholten. 6. door corpora aliena, zoals bloed en braaksel. 7. door traumata, waaronder ook tandextracties met perforatie naar de sinus. 8. door osteomyelitis, maligne tumoren, tuberculose en lues. 9. door exacerbatie van een chronisch of latent empyeem.

Men mist in deze opsomming als belangrijke oorzaak van acute sinusinfecties het zwemmen (Gundrum 1948, Ruëdi 1953, Uthgenannt en Klose 1955).

De eerste publicatie, waarin allergie met sinusitis in verband wordt gebracht kwam van Spain (1925). Deze nam aan, dat een sinusinfectie het slijmvlies gevoeliger maakt voor eventuele allergenen. Hierdoor ontstaat meer zwelling van het slijmvlies, waardoor de infectie toeneemt, een vicieuze cirkel dus. Gill-Carey (1930) meent, dat sinusitis bij asthma door dezelfde oorzaak ontstaat als de asthma. Carmack (1930) noemt allergie een der hoofdoorzaken van obstructie der ostia, met als gevolg een praedispositie tot chronische infectie van de sinus.

Stevenson (1930) rekent allergie tot de oorzaken van sinusitis. Kern en Schenck (1933), Luongo (1934), Baum (1935) en Sutherland (1936) noemen allergie een praedisponerende factor voor het ontstaan van een sinusitis. Mullin (1935), Semenov (1938), Nail (1941) en Andersen (1943) vonden bij sinusitis regelmatig allergische verschijnselen. Zo ook Davison (1944), die op de overwegende dubbelzijdigheid der „allergische" sinusitiden wees.

Vermeldenswaard is het experiment van Linton, die bij konijnen in 90 % een sinusitis kon veroorzaken door algemene en locale applicatie van allergenen. Infectie bleef bestaan, zolang het allergeen in de sinus maxillaris toegediend werd. Bij stoppen van deze toediening bleek de infectie te verdwijnen. Johnston (1944) en Shambaugh (1945) noemen allergie een belangrijk factor bij sinusitis. Musser-Houser (1946) acht sinusitis een mogelijke complicatie bij allergie. Gundrum (1948) en Dagget (1954) achten allergie een veel voorkomende oorzaak van sinusinfectie bij kinderen. Ook Veeneklaas (1950) wijst erop, dat allergie een oorzaak van sinusitis bij kinderen kan zijn.

Daarentegen vond Bierman (1954) slechts bij 1 op 150 kinderen met sinusitis in de anamnese een aanknopingspunt voor een bestaande overgevoeligheid, al meent hij dat een meer nauwkeurige anamnese vaker allergie aan het licht gebracht zou hebben. Strömme (1951) is ervan overtuigd, dat het optreden van een allergische sinusitis maxillaris frequent is. Dat Hansel (1936, 1953) bij deze groep auteurs behoort, zal niemand die enigszins in dit gebied der rhinologie thuis is, verbazen. Hij is, alhoewel internist, een der belangrijkste publicerende onderzoekers van neus- en bijholten-allergie. Ook Hollender (1953) noemt allergie een belangrijk moment bij sinusitis. Boies (1954) onderscheidt een allergische vorm bij de sinusitis en wijst erop, dat doelmatige therapie van neusallergie, het optreden van deze aandoening kan voorkomen. Van Alyea (1955) geeft een klinische indeling van de „allergische" sinusitiden, waaronder ook purulente vormen genoemd worden.

Verwarrend is helaas, dat in de meeste der bovengenoemde publicaties niet duidelijk blijkt, of men met sinusitis, de purulente of de niet-purulente hyperplastische vorm bedoelt. Dat deze zuiver hyperplastische sinusitis maxillaris chronica in het overgrote deel der gevallen door een allergie van het sinusslijmvlies veroorzaakt wordt, neemt men tegenwoordig algemeen aan. Hansel (1929), Sewall (1935), Semenov (1938), Lucas (1952) en Strang (1954) zijn slechts enige van de talrijke auteurs, die deze hyperplastische sinusitis geheel of grotendeels aan allergie toeschrijven.

Daarentegen menen Sewall en Strang, dat allergie niet van belang is bij het ontstaan der purulente sinusitis. Lucas brengt allergie alleen met de hyperplastische sinusitis in verband. Ballantyne en Rowe

(1949) zijn ervan overtuigd, dat allergie een zeer ondergeschikte factor is bij sinusitis, en dan nog alleen bij de hyperplastische vorm voorkomt. Opvallend is ook, dat in leerboeken als die van AUBREY en LEMARIÈY (1949) en SCHWARZ (1956) bij de behandeling van de sinusitis niet over allergie wordt gesproken.

2. SINUSITIS BIJ ALLERGIE VAN DE TRACTUS RESPIRATORIUS

De hoge frequentie van sinusitis bij allergische rhinitis en asthma is algemeen bekend. Met een beperkte greep uit de talrijke publicaties hierover kan worden volstaan.

TABEL 2. FREQUENTIE VAN SINUSITIS BIJ ALLERGISCHE RHINITIS

Table 2. Frequency of sinusitis in allergic rhinitis

	Aantal	Sinusitis	Criterium
BAUM (1934)	191	17 %	pos. kaakspoeling
	191	89 %	röntgenfoto
CRADDOCK (1949)	80	10 %	pos. kaakspoeling
Eigen observatie	100	15 %	pos. kaakspoeling

BRUUN (1955) liet 155 patiënten met rhinitis vasomotoria rhinologisch onderzoeken, waarbij slechts eenmaal een sinusitis gevonden zou zijn.

TABEL 3. FREQUENTIE VAN SINUSITIS BIJ ASTHMA BRONCHIALE

Table 3. Frequency of sinusitis in bronchial asthma

	Aantal	Sinusitis	Criterium
CHOBOT (1930)	100	41 %	röntgenfoto
MANGES (1932)	354	60 %	„
KERN en SCHENCK (1933)	400	87 %	„
WEILLE (1936)	500	72 %	„
GUERRANT (1950)	720	25 %	pos. kaakspoeling
ISRAELS (1952)	165	23 %	„
FULLER (1952)	209	10 %	„
ROYLE (1952)	200	54 %	röntgenfoto
FINDEISEN (1954)	202	28,2 %	„

Uit deze 2 overzichten blijkt, dat bijna steeds een hoog percentage sinusitis bij asthma en allergische rhinitis wordt gevonden, indien de diagnose gesteld wordt aan de hand van de röntgenfoto, terwijl de percentages veel lager liggen, wanneer men een sinusitis aanneemt op grond van een positieve kaakspoeling. Tevens blijkt eruit, dat de door een positieve kaakspoeling bewezen purulente sinusitis bij asthma slechts weinig méér voorkomt dan bij allergische rhinitis. Een zeer

groot aantal van de röntgenologische sinusafwijkingen berust dus niet op een purulente ontsteking van de sinus, maar op verdikking van het sinusslijmvlies.

3. SINUSITIS ONDER DE BEVOLKING

Het moet nu nog blijken, dat het percentage sinusitis bij respiratoire allergie significant hoger ligt dan bij de bevolking. Daar de diagnose sinusitis alleen met zekerheid gesteld kan worden met behulp van een kaakpunctie, is het niet mogelijk een statistisch betrouwbaar cijfer te krijgen voor het percentage sinusitis onder de bevolking. Vrijwel alle publicaties hierover behandelen sectiemateriaal of klinische en poliklinische patiënten, hetgeen gepaard gaat met sterke praeselectie. De enige conclusie, die uit dergelijke cijfers getrokken kan worden is, dat de frequentie van chronische sinusitis onder de bevolking belangrijk minder zal zijn.

Bij Buch (1945) vinden we een overzicht van de belangrijkste sectie-onderzoekingen, waarbij de frequenties van sinusitis liggen tussen 22 en 65 %. Thomson en Negus vonden bij 496 kindersecties in 29,2 % een sinusitis maxillaris. Hiertegenover staat de 6,9 %, die Wilker (1934) vond bij 2,072 kinderautopsiën en dit cijfer klopt beter met de klinische schattingen. Wij menen met Oppikofer (1906), dat een groot aantal van deze sinusinfecties waarschijnlijk vlak voor de dood, o.a. door de verminderde weerstand, is ontstaan.

Chiari (1902) schatte de frequentie van sinusaandoeningen onder zijn poliklinische patiënten op 2 %. Carmack (1931) vond bij 221 kinderen, die voor tonsil- en adenoidverwijdering in aanmerking kwamen, in 15 % een purulente sinusitis. Jowett (1936), die met vrij betrouwbare maatstaven werkte, n.l. positieve kaakspoeling of positieve kweek van het spoelvocht, kon bij 184 willekeurige mensen in 5 % een sinusitis aantonen. Dit medisch-ethisch niet te verantwoorden onderzoek werd nog uitgebreid met kaakspoelingen bij 500 geesteszieken en daarbij vond hij in 7,6 % een sinusitis. Buch (1949) analyseerde van 4.682 patiënten, van alle afdelingen van het ziekenhuis, de röntgenfoto's der bijholten. Op 389 foto's werd een sluiering van 1 of meer bijholten gezien, d.i. in 8 %. Bij 150 van deze patiënten werd de sinus gepuncteerd, met een positief resultaat in 65 %. Vieweg (1949) schat, dat 20 % van alle volwassenen een sinusitis maxillaris heeft. Veeneklaas (1950) vond onder 1327 kinderen 199 patiëntjes, die klinisch verdacht waren voor sinusitis. Hierbij bleek op de röntgenfoto's in 80 gevallen een sinussluiering, dit is dus in ongeveer 6 % van het totaal aantal. Het percentage etterige sinusinfecties zal ook hier waarschijnlijk belangrijk lager liggen dan het percentage sinussluieringen. Uthgenannt en Klose (1955) vonden bij 10.000 interne patiënten, die voor thorax-doorlichting in aanmerking kwamen, in 528 gevallen op de röntgenfoto zieke bijholten, dus in 5,3 %. Het

aantal nieuwe sinusitis-patiënten op de polikliniek van onze afdeling bedraagt nog geen 6 % van het totaal aantal nieuwe patiënten.

Uit al deze cijfers lijkt ons slechts de conclusie mogelijk, dat aanzienlijk minder dan 5 % van de bevolking aan chronische purulente sinusitis lijdt. Dit is significant minder dan het percentage, dat men bij respiratoire allergie aantreft.

HOOFDSTUK III

ENQUÊTE BETREFFENDE HET VOORKOMEN VAN ALLERGIE ONDER 500 STUDENTEN EN 240 VERPLEEGSTERS

Bij dit onderzoek is het noodzakelijk te beschikken over zo betrouwbaar mogelijke cijfers wat betreft de frequentie van allergie onder de bevolking, teneinde deze te vergelijken met die onder de sinusitispatiënten. De getallen hierover in de literatuur lopen uiteen, naarmate de onderzoeker meer of minder ziektebeelden een allergische aetiologie toeschrijft, en dit is afhankelijk van de opvatting, die hij heeft over het wezen en de verschijnselen van deze aandoening. Zo rekent ORIE in zijn enquête urticaria niet mee, daarentegen blijkt VAUGHAN bovendien ziektebeelden als migraine en bepaalde maagdarmstoornissen als allergische aandoeningen te beschouwen.

TABEL 4. FREQUENTIE VAN ALLERGIE ONDER VERSCHILLENDE BEVOLKINGSGROEPEN

Table 4. Frequency of allergy in various population groups

Auteur	Aantal	Allergie
ROWE (1931)	400 studenten en verpleegsters	35 %
JIMENEZ (1934)	6.935 studenten	35 %
VAUGHAN (1934)	508 bewoners van een dorp	60 %
ORIE (1953)	276 verpleegsters	15 %

Het geringe aantal en de onvolledigheid van deze cijfers waren voor ons redenen om door middel van een enquête onder studenten en verpleegsters tot een onafhankelijk inzicht in deze kwestie te komen.

Er werden vragenlijsten uitgereikt aan 500 studenten, een groep die vele desiderata in zich verenigt, vooral nu afkomst en sexe-verdeling onder studenten steeds meer een weerspiegeling van de verhoudingen onder de bevolking worden. Daar er niettemin slechts 162 vrouwen onder waren, hebben wij dit aantal vergroot door een groep verpleegsters in de enquête te betrekken. Er werd gevraagd naar: asthma bronchiale, asthmatische bronchitis, hooikoorts, rhinitis vasomotoria, dauwworm, urticaria, eczeem, Quincke's oedeem en het voorkomen van deze aandoeningen in de familie. Bovendien werd gevraagd naar eventuele bekende oorzaken.

VOORKOMEN VAN ALLERGIE ONDER 500 STUDENTEN

338 mannen	162 vrouwen	totaal
99 (29 %)	44 (27,2 %)	143 (28,6 %)

De standaardafwijking van het totaal (28,6 %) is 2,1 %.

De leeftijden lagen grotendeels tussen 20 en 30 jaar met als uitersten 17 en 38 jaar. Uit dit overzicht blijkt dat allergie bij mannen en vrouwen in ongeveer gelijk percentage voorkomt, hetgeen met de bevindingen van anderen overeenstemt. Wanneer we de frequenties van de verschillende allergische ziekten in deze groep nagaan, dan krijgen we het volgende beeld:

TABEL 5. FREQUENTIES DER VERSCHILLENDE ALLERGISCHE ZIEKTEN ONDER 500 STUDENTEN

Table 5. Frequency of allergic diseases among 500 students

Asthma bronchiale:	24 (4,8 %)
Hooikoorts:	20 (4,0 %)
Rhinitis vasomotoria: (oorzaak bekend)	21 (4,2 %)
Rhinitis vasomotoria: (oorzaak onbekend)	19 (3,8 %)
Urticaria: (oorzaak bekend)	33 (6,6 %)
Urticaria: (oorzaak onbekend)	26 (5,2 %)
Eczeem:	4 (0,8 %)
Dauwworm:	2 (0,4 %)

Men dient wel te bedenken, dat vaak meerdere van deze allergische ziekten bij één persoon voorkwamen. Wanneer we asthma op deze leeftijd en hooikoorts tot de vrijwel zekere allergieën rekenen en hierbij tellen de urticaria en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak, blijken van de 500 studenten 65 aan een vrijwel zekere allergie te lijden, dit is 13 %. In het kader van dit onderzoek interesseert ons vooral het percentage respiratoire allergie. Om dit zo zeker mogelijk vast te stellen gaan we hierbij alleen uit van asthma, hooikoorts en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak. Men komt dan tot een totaal van 48 of 9,6 %.

Een verdeling van de gegevens naar geslacht brengt enige merkwaardige bijzonderheden aan het licht:

TABEL 6. VERDELING DER ALLERGISCHE ZIEKTEN ONDER MANNELIJKE EN VROUWELIJKE STUDENTEN

Table 6. Incidence of allergic diseases among male and female students

	338 mannen	162 vrouwen
Asthma bronchiale	5,9 %	2,5 %
Hooikoorts	5,0 %	1,3 %
Rhinitis vasomotoria (oorzaak bekend)	4,7 %	1,2 %
Rhinitis vasomotoria (oorzaak onbekend)	5,0 %	3,0 %
Urticaria	8,8 %	17,6 %
Eczeem	0,3 %	1,9 %
Dauwworm	0,6 %	—

Uit deze tabel blijkt dat bij de mannen de respiratoire allergie, zowel de drie genoemde vormen afzonderlijk als het totaal hiervan, in een 2 tot 3 maal zo groot percentage voorkomt als bij de vrouwen. Daarentegen zijn de percentages huidallergie afzonderlijk en totaal bij de vrouwen ongeveer 2 maal zo groot als bij de mannen. Dit significant overwegen van de respiratoire allergie bij mannen tussen 20 en 30 jaar wordt later teruggevonden in het overwegen der mannen onder de allergische sinusitis-patiënten.

De enquête onder de verpleegsters is helaas niet ideaal geslaagd, daar wij van de 460 uitgedeelde formulieren slechts 240 ingevuld terug kregen. Het resultaat was als volgt:

TABEL 7. FREQUENTIE VAN ALLERGISCHE ZIEKTEN ONDER 240 VERPLEEGSTERS

Table 7. Frequency of allergic diseases among 240 nurses

Asthma bronchiale	6	(2,5 %)
Hooikoorts	11	(4,5 %)
Rhinitis vasomotoria (oorzaak bekend)	17	(7,1 %)
Rhinitis vasomotoria (oorzaak onbekend)	11	(4,5 %)
Urticaria (oorzaak bekend)	9	(3,8 %)
Urticaria (oorzaak onbekend)	27	(11,3 %)
Eczeem	6	(2,5 %)
Dauwworm	8	(3,3 %)

In totaal bleken 73 van de 240 verpleegsters te eniger tijd een als allergisch beschouwde aandoening gehad te hebben of nog te hebben,

dus in 30,4 %, hetgeen met de cijfers der mannelijke en vrouwelijke studenten overeenkomt. Asthma en neusallergie door bekende oorzaak, dus het totaal aan vrijwel zekere respiratoire allergie, kwam bij 20 van de verpleegsters voor, dit is in 8,3 %. VAUGHAN (1934) vond in een dorp bij 11,5 % van de 508 inwoners asthma, hooikoorts en rhinitis vasomotoria. *Uit deze cijfers lijkt ons de conclusie gewettigd, dat bijna* 10 % *van de bevolking een respiratoire allergie, en bijna* 30 % *een of andere vorm van allergie heeft gehad of nog heeft.*

Over de familie-anamnese bij een ongeselecteerde bevolkingsgroep, zijn vrijwel geen bruikbare gegevens bekend. Dank zij deze enquête werd hierover een betere indruk verkregen. De familie-anamnese werd opgegeven door 357 studenten en 167 verpleegsters, die zelf geen allergische aandoening hadden. Deze was in de familie tot en met de 2de graad (behalve de grootouders) bij 75 personen positief, d.w.z. in 14,5 %.

Daar bij de enquête onder de verpleegsters tevens gevraagd werd naar het aantal broers en zusters, kon ook het percentage der als allergisch opgegeven familieleden worden berekend, zowel bij de familie (ouders, broers en zusters) van de allergische, als bij die van de niet-allergische verpleegsters.

TABEL 8. FREQUENTIE VAN ALLERGISCHE ZIEKTEN ONDER 934 FAMILIELEDEN VAN 167 NIET-ALLERGISCHE VERPLEEGSTERS

Table 8. Frequency of allergic diseases among 934 relatives of 167 non-allergic nurses

	ouders	broers en zusters	totaal
Asthma bronchiale	7	10	17
Hooikoorts	1	1	2
Rhinitis vasomotoria	2	0	2
Urticaria	0	5	5
Eczeem	3	2	5
Dauwworm	0	2	2
Quincke's oedeem	1	0	1
Totaal	14	20	34 = 3,6 %

TABEL 9. FREQUENTIE VAN ALLERGISCHE ZIEKTEN ONDER 389 FAMILIELEDEN VAN 73 ALLERGISCHE VERPLEEGSTERS

Table 9. Frequency of allergic diseases among 389 relatives of 73 allergic nurses

	ouders	broers en zusters	totaal
Asthma bronchiale	7	7	14
Hooikoorts	0	2	2
Rhinitis vasomotoria	1	1	2
Urticaria	2	3	5
Eczeem	1	2	3
Dauwworm	0	1	1
Totaal	11	16	27 = 7 %

Uit deze tabellen is af te leiden, dat er een significant verschil (S = > 99 %) bestaat tussen het percentage allergische personen onder de familieleden der allergische verpleegsters en het percentage onder de familie der niet-allergische verpleegsters. Tevens kan men uit deze gegevens berekenen, dat van alle 1323 familieleden der 240 verpleegsters slechts 4,6 % als lijdende aan een of andere vorm van allergie werd opgegeven. De helft hiervan (2,3 %) zou asthma hebben. Men kan hieruit concluderen, dat zelfs onder de directe familieleden als ouders, broers en zusters allergische aandoeningen, behalve asthma, weinig bekend zijn. Immers zoals uit deze enquête gebleken is zou het percentage tussen de 20 en 30 moeten liggen. Kennelijk is het pregnante ziektebeeld der asthma beter bekend dan ziekten als urticaria en dauwworm.

Voorlopig kan dus gezegd worden, dat de familie-anamnese als criterium voor allergie bij een enquête met grote voorzichtigheid gehanteerd dient te worden. Alleen gegevens betreffende asthma zijn waarschijnlijk voldoende betrouwbaar.

HOOFDSTUK IV

DE CRITERIA VOOR ALLERGIE

Juist bij een zo vaag afgegrensd gebied als de allergie is het bijzonder belangrijk om de maatstaven, op grond waarvan men de diagnose stelt, zo goed mogelijk vast te stellen. Tot nu toe werd dit aspect in de publicaties over allergie bij sinusitis in meerdere of mindere mate verwaarloosd. Het aantal en de waardering van de criteria waren onvoldoende. Door gebrek aan uniformiteit waren de resultaten der verschillende onderzoekingen onderling moeilijk of in het geheel niet vergelijkbaar.

Als criteria voor allergie in het algemeen noemen RACKEMANN en WEILLE (1939): het patholoog-anatomisch beeld, de aanwezigheid van andere allergische manifestaties, de familie-anamnese, positieve huidreacties en een eosinophilie.

Als criteria voor allergie van het neus- en sinusslijmvlies in het bijzonder worden door HANSEL (1953) aangenomen: klachten als niesbuien, jeuk, waterige afscheiding en verstopping, verder locale eosinophilie, weefseloedeem, gezwollen en bleek tot livide verkleurd slijmvlies, en röntgenologisch in de sinus maxillares aangetoonde slijmvliesverdikking, poliepen en retentie van secreet.

In beide opsommingen is naar ons oordeel de rangorde niet gelukkig, en ook ontbrak het, toch voor de hand liggend, onderscheid in belangrijke en minder belangrijke criteria. Wij hebben getracht een meer rationele indeling op te stellen, teneinde de interpretatie van één of meer gevonden criteria in een speciaal geval van sinusitis zo scherp mogelijk te stellen. Deze indeling berust deels op uitgebreide literatuurstudie en deels op eigen onderzoek naar de betrouwbaarheid der genoemde maatstaven. De nu volgende bespreking der afzonderlijke criteria geschiedt in de volgorde van belangrijkheid, die we er achteraf voor hebben vastgesteld. Een indeling in cardinale en secundaire criteria volgt hieruit vanzelf.

1. EOSINOPHILIE

Men spreekt van eosinophilie als er meer eosinophiele leucocyten (eos. leuc.) dan de normaal sporadisch aanwezige in één van de volgende drie milieus voorkomen: bloed- en beenmerg, shockweefsel, zoals neus- en bronchiaalslijmvlies, en eventuele secreten der shockorganen b.v. neussecreet en sputum.

Over de oorsprong van de eos. leuc. bestaan twee opvattingen:

a) *Ze ontstaan zuiver myelogeen.* Voornaamste aanhangers dezer theorie zijn: Schlecht en Schwenker (1914), Weinberg en Seguin (1914), Ringoen (1922), Kline (1932), Biggart (1932) en Jadassohn (1932). *b. Ze kunnen ook histiogeen ontstaan.* Weidenreich (1901, 1911) en Cooke (1932) zijn de belangrijkste voorstanders van deze opvatting.

Over de eigenschappen van de eos. leuc. is bekend, dat zij actief bewegen (Sabin 1923), dat zij bij anaphylaxie het antigeen bevatten (Godlowski 1948), dat zij kunnen phagocyteren (Esselier c.s. 1955) en dat zij geen proteolytische activiteit bezitten (Herbert 1955). Wat de eosinophilie bij allergie betekent is niet bekend. Een verdedigende functie van deze cellen tegen de noxe van de antigeen-antilichaam reactie werd reeds aangenomen door Weinberg en Seguin (1914) en Biggart (1932). In tegenspraak hiermede zijn de waarnemingen van Campbell c.s. (1935), die zagen, dat een praeexsisterende bloed-eosinophilie bij cavia's geen bescherming gaf tegen anaphylaxie en de locale allergische reactie niet beïnvloedde.

Ook latere observaties lijken soms in tegenspraak met elkaar. Vercauteren en Peters (1952) hebben kunnen aantonen, dat extracten uit eos. leuc. een antihistaminische werking bezitten. Baxter en Rose (1953) zagen geen correlatie tussen het aantal eos. leuc. in poliepen en het histamine-gehalte der poliepen. Vaughn (1953) meent aangetoond te hebben, dat de eos. leuc. histamine opnemen en verplaatsen. Berdal en Olhagen (1953) vonden geen correlatie tussen eos. leuc. in neuspoliepen en het gehalte aan gamma-globuline in deze poliepen. Later meende Berdal (1954) evenwel een correlatie te moeten aannemen tussen het reaginengehalte van poliepenvloeistof en het aantal locale eos. leuc. De klassiek geworden proeven van Schlecht en Schwenker (1912) en Weinberg en Seguin (1914), gevolgd door talrijke andere experimentele waarnemingen, maken het zeer waarschijnlijk, dat de eos. leuc. een rol spelen bij de anaphylactische shock van gesensibiliseerde proefdieren. Ook werd het, mede dank zij ons beter inzicht in de aetiologie van talrijke thans als allergisch bekend staande ziekten, steeds duidelijker, dat ook bij de mens allergie en eosinophilie op de een of andere manier ten nauwste samenhangen. De moderne auteurs zijn het er wel over eens, dat allergische ziekten bijna steeds met eosinophilie gepaard gaan. (Bickel 1950, Damas-Mora 1951, Hansel 1953).

1). *De bloed-eosinophilie*

Deze komt voor bij de meest uiteenlopende allergische ziekten en bij allergische phasen in primair niet-allergische aandoeningen. Zij werd nimmer gevonden bij toestanden, waarbij allergie uitgesloten kon worden. Om allergie van een bepaald orgaan aan te tonen is de bloed-eosinophilie, daar vele allergische patiënten vaak met meerdere shockorganen (bronchi, huid, neus, darmslijmvlies) behept zijn,

zeker minder bruikbaar dan de locale eosinophilie. Bovendien moet men steeds rekening houden met de mogelijkheid, dat de bloed-eosinophilie door vele soorten darmparasieten veroorzaakt kan worden, en zou men bij een onderzoek als het onze deze mogelijkheid moeten uitsluiten. Dit geldt vooral bij kinderen. Practisch komt dit neer op ten minste drie maal faecesonderzoek op wormeieren, terwijl daarbij de moeilijkheid zich voordoet, dat de eieren vaak pas weken na het ontstaan van een bloed-eosinophilie in de faeces te vinden zijn. Andere redenen om bij dit onderzoek naar neusallergie niet de bloed-eosinophilie maar de locale eosinophilie als criterium te gebruiken zijn:

a. De bloed-eosinophilie bij allergische aandoeningen is veel minder constant dan de locale eosinophilie. (HANSEL 1943, HANSEN 1954).

b. Belangrijke physiologische schommelingen in het aantal bloed-eosinophielen maken een betrouwbare vergelijking in dit opzicht tussen verschillende aandoeningen zeer moeilijk, zo niet onmogelijk. Deze normale variaties werden beschreven door DOMARUS (1931), DAVIS en HULIT (1949), SABIN en CUNNINGHAM (1950), HALBERT en ELLSTROM (1952).

c. Abnormale psychische en somatische belastingen van het organisme beïnvloeden vaak snel en sterk de bloed-eosinophilie. Zo werd b.v. eosinopenie gezien bij hyperglycaemie (JORDAN en LAST c.s. 1950), bij hypoglycaemie (TAGNON en CORVILAIN 1950), bij kunstmatige anoxaemie (PENNEYS, BEDELL e.a. 1950), en bij enerverende lichamelijke inspanning (RENOLD, THORN e.a. 1951). Het zijn in het algemeen de „stressor agents" van SELYE.

d. De bovengrens van het normale aantal eos. leuc. in het bloed wordt verschillend opgegeven, waardoor het vaak moeilijk is om een gevonden waarde als pathologisch of als normaal te duiden.

BLOED-EOSINOPHIELEN IN PROCENTEN (bovengrens van normaal)

BROWN (1927), SPRANGLER (1935), ANDERSEN (1944), WHITBY en BRITTON (1950)	4
KOCH (1947)	6
SHELDON e.a. (1953)	3

BLOED-EOSINOPHIELEN IN ABSOLUTE AANTALLEN

ANDERSEN (1943)	450 per mm^3
DISCOMBE (1946)	400 „ „
BALDWIN en DE GARA (1952)	500 „ „
WARRINGA (1955)	250 „ „

Bovendien hebben kinderen gemiddeld hogere waarden (FEER 1951), terwijl op latere leeftijd het percentage lager schijnt te liggen (ANDERSEN 1943).

e. Juist bij de zuivere neusallergie is de bloed-eosinophilie vaak afwezig (Chladeck 1947, Strömme 1951, Tassi 1951, Melchior 1953, Maunsell 1954). Dit staat dus in tegenstelling met de zeer frequente bloed-eosinophilie bij asthma bronchiale (Storm van Leeuwen en Van Niekerk 1928, Gillespie 1930, Huët 1954).

Bovendien is een statistisch verantwoorde telling der eosinophielen in het bloed, zoals beschreven door Friedman (1934), Randolph (1944) e.a. een in de praktijk niet altijd goed te verwezenlijken onderzoek.

Het quantitatieve verschil in bloed-eosinophilie tussen lijders aan neusallergie en asthma-patiënten lijkt ons verklaarbaar met het verschil in grootte der shockorganen. Bovendien gaat asthma meestal met neusallergie gepaard, terwijl omgekeerd neusallergie in een veel geringer percentage tegelijk met asthma gevonden wordt, waardoor dit grootte-verschil nog sterker zal zijn. Zo vonden wij bij 180 patiënten met typische allergische neusklachten en tevens positieve huidreacties of neus-eosinophilie in 43 % ook asthma in de anamnese. Omgekeerd bleek van 181 asthma-lijders 84 % tevens aan een allergische rhinitis te lijden. Nu blijkt uit talrijke waarnemingen, zowel klinisch (Heinecke en Deutschmann 1906, Storm van Leeuwen en Van Niekerk 1928, Bray en Signy, Knott en Pearson 1935) als experimenteel (Weinberg en Seguin, Dragsted 1953, Teseo en Capuani 1954, Herberts 1955), dat tijdens een acute allergische reactie (anaphylaxie, asthma- en hooikoortsaanval) het aantal eos. leuc. in het bloed sterk daalt, terwijl ze locaal aanzienlijk toenemen. Dit moet wel veroorzaakt worden door een massale migratie van eos. leuc. vanuit het bloed naar het shockorgaan. De bloed-eosinophilie, die erna optreedt kan men beschouwen als een overcompensatie van het beenmerg in de productie der eos. leuc. (Jadassohn 1932, Andersen 1943, Rümke 1953). Bij een asthma-aanval zullen dus meer eos. leuc. in het grotere shockorgaan terecht komen dan bij een aanval van zuivere neusallergie. De daling in het bloed zal dus sterker zijn en daardoor ook de overcompensatie door het beenmerg. Gemiddeld zal men derhalve bij asthma een hogere bloed-eosinophilie kunnen verwachten dan bij neusallergie.

2). *De weefsel-eosinophilie*

Undritz (1926) en Finck (1927) beschreven reeds de weefsel-eosinophilie resp. in het neusslijmvlies van asthmalijders en bij rhinitis vasomotoria. Shea (1947) wijst erop dat de eos. leuc. in neuspoliepen tijdens een allergische aanval in grote getale te vinden zijn en tussen de crises niet. Melchior (1953) en Bohrod (1954) achten weefsel-eosinophilie een zeer constant verschijnsel bij allergie. Strömme (1955) bestudeerde de weefselreactie bij gesensibiliseerde cavia's na contact met pollen. Hij zag eerst vasodilatatie optreden met oedeem.

Na een uur trad er een massale invasie op van eos. leuc. in het weefsel, eerst in de bloedvaten, later er omheen.

Wat de huid betreft zijn de studies van KLINE (1932) c.s. en BERGER en LANG (1951) zeer bekend. Deze onderzoekers konden in het weefsel van positieve (allergische) huidreacties een sterke weefsel-eosinophilie aantonen, die er tevoren niet bestond en evenmin in de contrôlereacties optrad. DE GRAAF (1933) zag gemiddeld een hoger percentage eos. leuc. in het bloed, dat uit een allergische huidkwaddel verkregen werd, dan in het perifere bloed. Als practische methode voor de bepaling van de allergische aard van een neus- of sinusaandoening komt de biopsie evenwel om begrijpelijke redenen niet in aanmerking.

3). *De secreet-eosinophilie*

Sinds EYERMANN (1927) voor het eerst bij allergische rhinitis het neussecreet cytologisch onderzocht en de frequente eosinophilie beschreef, zijn er talrijke publicaties over dit onderwerp verschenen. Ook hier echter bestaat een belangrijke controverse tussen de verschillende onderzoekers. Zo vinden GROVE (1949), OSMUN (1950), PRICE (1950), BOTET (1953), PERRET (1953), MC.QUIDDY en SHELDON (1954) en DAL BO (1955) de secreet-eosinophilie bij neusallergie een onbelangrijk en onbetrouwbaar symptoom. Daarentegen menen o.a. de volgende auteurs, dat de secreet-eosinophilie een zeer belangrijk diagnosticum voor neusallergie is: EYERMANN (1927), KAHN en STOUT (1932), RUDOLPH en COHEN (1934), KALLOS (1934), SUTHERLAND (1936), COWIE en JIMENEZ (1936), ANDERSEN (1943, 1944), SHAMBAUGH (1945), CRIEP (1948), DILL en BOLSTAD (1951), HANSEL (1953), LEONARDELLI (1954) en vele anderen.

Deze controverse is de reden, dat wij de betrouwbaarheid van dit verschijnsel bij eigen patiënten hebben nagegaan. Bij 100 patiënten met typische niet-periodieke allergische neusklachten als niesbuien, rhinorrhoe en wisselende neusverstopping, werd het neussecreet op eosinophilie onderzocht. Bij al deze patiënten waren tevens een of meer huidreacties op inhalatie-allergenen positief. Bij deze als allergisch te beschouwen rhinitiden bleek in 90 % een duidelijke secreet-eosinophilie reeds in het eerste preparaat aantoonbaar. Bij een contrôlegroep van 100 patiënten met volkomen negatieve anamnese betreffende allergie werd nooit een duidelijke eosinophilie in het neussecreet gevonden. Ter vergelijking volgen hier de bevindingen van anderen:

TABEL 10. NEUS-EOSINOPHILIE BIJ ALLERGISCHE RHINITIS

Table 10. Frequency of nasal eosinophilia in allergic rhinitis

	Aantal patiënten	Percentage met neus-eos.
KUHN en LINTON (1942)	88	61 %
CRADDOCK (1949)	80	66 %
TASSI (1951)	51	80 %
Eigen observatie	100	90 %

Het vergelijken met niet-allergische contrôle-groepen werd door anderen steeds met onbegrijpelijk kleine aantallen gedaan. Onder 32 normalen vond EYERMANN (1927) geen neus-eosinophilie. KAHN en STOUT (1932) en URFER (1937) zagen bij resp. 15 en 10 normalen nooit een eosinophilie. Wij vonden bij onze contrôle-groep bijna steeds een sterke neutrophilie van het neussecreet en beschouwen dit niet als een uiting van een bepaalde ontstekingstoestand van het neusslijmvlies (HANSEL 1953), maar als een normale getuige van het steeds „strijdende" neusslijmvlies, de „physiologische ontsteking" van FINCK 1927.

Er zijn vijf toestanden, waarbij men, zonder dat er neus-allergie in engere zin bestaat, ook een secreet-eosinophilie zou kunnen verwachten:

a. Bij zeer hoge bloed-eosinophilie. Men kan zich hierbij voorstellen, dat het aantal normaal uitgescheide leucocyten een zeker percentage eos. leuc. zal gaan bevatten. Dit werd bij enige patiënten gecontroleerd. Zo had een patiënte met periarteriitis nodosa en een bloed-eosinophilie van 60 %, bij herhaling een matige neus-eosinophilie, hoewel er verder geen allergische klachten in de anamnese waren. Bij 5 andere patiënten met resp. 18 %, 9½ %, 20 %, 14 % en 10½ % eos. leuc. in het bloed en zonder enige allergie in de anamnese, vonden we dit verschijnsel niet. Het blijkt dus, dat alleen bij een excessief groot aantal eos. leuc. in het bloed deze cellen wellicht ook in het secreet van niet-allergisch neusslijmvlies terecht kunnen komen. In de literatuur zijn slechts weinig aequivalente observaties te vinden. THYGESON (1946) kon bij 6 trichinose-patiënten met een hoge bloed-eosinophilie geen eos. leuc. in het coniunctiva-secreet aantonen. Ook THEODORE (1951) vond bij een patiënt met 60 % eos. leuc. in het bloed (syndroom van LOEFFLER) geen eosinophilie in het secreet der coniunctiva.

b. Bij maligne neus- of bijholte-tumoren. Het is bekend, dat in het weefsel van maligne tumoren eos. leuc. in verhoogde mate aangetroffen kunnen worden. Dit is te verklaren door aan te nemen, dat hier een sensibilisatie heeft plaats gevonden tegen veranderde lichaamseiwitten of degeneratieproducten ervan. De eos. leuc. uit dergelijke tumoren in neus of bijholten zouden in het neussecreet terecht kunnen komen, zoals ze bij het bronchuscarcinoom geregeld in het sputum gevonden worden. Bij een patiënt met een sarcoom van de laterale neuswand, waarbij geen allergische aanknopingspunten in de anamnese aanwezig waren, bleek een duidelijke eosinophilie van het neussecreet te bestaan.

c. In het resolutiestadium van de banale rhinitis. HANSEL (1953) wijst hierop en dit verschijnsel is, gezien de moderne opvattingen over allergie en infectie (SALÈN 1950) niet zo verwonderlijk.

d. Bij koude-allergie. Deze werd door MATHOV (1950) beschreven.

Daar men uit de bij herhaling geslaagde passieve overdracht van koude-allergie (Benjamins 1934, Sherman en Seebohm 1950, Hansen 1954) mag concluderen, dat wij hier met een echte allergie te maken hebben, ligt deze mogelijkheid voor de hand.

e. Tenslotte zij hier nog gewezen op de observaties van Wolf c.s. (1950, 1954), die door psychische stress een op allergie lijkende neusreactie konden provoceren, in één geval mét een eosinophilie van het secreet.

Al deze toestanden zijn evenwel zo zeldzaam of kunnen zo gemakkelijk herkend of uitgesloten worden, dat we een hoge mate van betrouwbaarheid mogen toekennen aan de neussecreet-eosinophilie als getuige van een neusallergie. Omgekeerd evenwel sluit afwezigheid van een locale eosinophilie een neusallergie niet uit.

Een ander probleem is de vraag, of de locale eosinophilie bij de allergische constitutie hoort, of dat zij het directe gevolg is van de antigeen-inwerking op het gesensibiliseerde weefsel. Bij dierexperimenten is dit, zoals reeds vermeld, zeker het geval. Bij de mens is dit bekend in de huid (De Graaf 1933, Knott en Pearson 1934, Andersen 1943), in het oogsecreet (Thygeson 1946, Gill 1949, Theodore 1951) en het sputum van asthmalijders (Knott en Pearson 1935, Hansel 1953).

In de neus kan men dit het beste bestuderen bij zuivere hooikoortslijders en wel buiten het hooikoortsseizoen door een provocatieproef. Veertien hooikoorts-lijders, zonder andere sensibilisaties, hadden buiten het seizoen geen neus-eosinophilie. Bij vier van deze patiënten werden droge pollen in de neus gebracht en werden daarna de eos. leuc. in grote getale in het secreet gevonden.

Door toevallige omstandigheden waren wij in staat, dank zij de hulp van de gynaecologische afdeling, bij 2 vrouwen met hooikoorts tijdens het seizoen tegelijk het neus- en het vaginaalsecreet op eos. leuc. na te zien. Bij één patiënte was de neus-eosinophilie duidelijk aanwezig, bij de andere niet. In het vaginaalsecreet waren bij beide vrouwen geen eos. leuc. aantoonbaar. Uit deze waarnemingen blijkt, dat ook bij de neus locale eosinophilie het directe gevolg moet zijn van contact met het allergeen.

De bovenvermelde tegenstelling in de literatuur betreffende de betekenis der celdiagnostiek bij allergische neusaandoeningen is te verklaren uit verschillen in de gevolgde methodiek en de wijze van beoordeling van het preparaat. Onze techniek en beoordelingsmaatstaven werden elders reeds uitvoerig besproken (Franssen 1954). Een korte samenvatting is hier echter gewenst. De neusuitstrijkjes werden gekleurd met de door Hansel (1940) aangegeven techniek.
De resultaten van deze kleuring zijn voortreffelijk en op duizenden preparaten werd nooit een mislukking gezien.

Kleurtechniek volgens Hansel

Het objectglaasje met het niet te dik uitgesmeerde secreet wordt in de lucht of even in de vlam gedroogd. Het glaasje bedekken met een eosine-oplossing (½ % in methylalcohol), 1 minuut lang. Dan aqua dest. toevoegen, voldoende om de kleuroplossing op te nemen en het glaasje er volledig mee te bedekken. Dit 1 minuut zo laten staan. Dan de vloeistof af laten lopen en met aqua dest. afspoelen tot alle vrije kleuroplossing is verwijderd. Hierna met 95 % aethylalcohol afspoelen. Direct er na met methyleenblauw (½ % in methylalcohol) kleuren, dit 10 seconden. Dan aqua dest. toevoegen als boven, echter slechts 30 seconden. Daarna weer met aqua dest. en aethylalcohol afspoelen, zoals boven beschreven. Als de neutrophielen niet goed kleuren, dan opnieuw met methyleenblauw kleuren als boven. In dikke uitstrijkjes kunnen de neutrophielen een rose kleur krijgen. Teveel kleurstof kan verwijderd worden met een korte applicatie van een zwak zure oplossing (1 druppel 1 % HCl. op 30 cc. aqua dest.), waarna weer zuiver aqua dest. en aethylalcohol).

Bij de microscopische beoordeling van het gekleurde preparaat volgden wij in hoofdzaak de criteria van Hansel (1953). Bij deze qualitatieve methode worden aantal en configuratie der eos. leuc. met —, ±, + enz. tot ++++ gewaardeerd (fig. 1). Een enkele sporadische eos. leuc. onder talrijke leucocyten valt onder de negatieve waardering. Alleen enige eos. leuc. zonder meer is +. Wanneer er wat meer verspreide eos. leuc. zijn, is het van belang, of men deze tussen weinig ofwel tussen talrijke neutrophiele leucocyten vindt. Dit laatste komt geregeld voor bij mensen zonder neusallergie, zodat we dan het uitstrijkje negatief noemen.

Vele onderzoekers (Kahn en Stout 1932, Cowie en Jimenez 1936, Urfer 1937, Chladek 1947, Wolf en Holmes 1950) trachten een quantitatieve waardering der neus-eosinophilie te verkrijgen door de eosinophilie uit te drukken in procenten van een bepaald aantal leucocyten, waarbij enige gezichtsvelden geteld worden.

Het vereiste significante percentage wordt zeer verschillend aangegeven. Strömme (1951) eist meer dan 7 %; Chladek, Kuhn en Linton (1942), Watson en Kibler (1939) en Andersen achten 10 % pathologisch; Urfer (1937) noemt 4 %; Kahn en Stout (1932) spreken bij 4 % van een zeer waarschijnlijke allergie en vinden 10 % practisch diagnostisch voor allergie. Mullin (1935) noemt 3 %, bij sinusaandoeningen. Cowie en Jimenez (1936) daarentegen vinden 20—25 % pathologisch; zij tellen 100—200 cellen in één preparaat. Interessant in dit verband is de methode van Strömme (1950) die het spoelvocht centrifugeert, in paraffine insluit, snijdt en kleurt. Het is echter omslachtig en de groepering gaat erbij verloren.

In vele preparaten van neussecreet, vooral bij sinusitis-patiënten vindt men, soms na lang zoeken, tussen talrijke neutrophiele leucocyten, slechts enkele groepjes eosinophiele cellen (fig. 2). Het is ons,

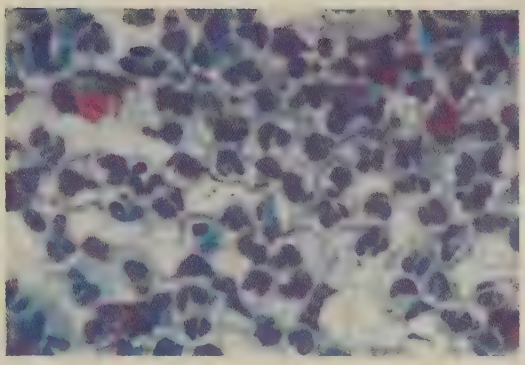

Fig. 1

Voorbeeld van een eosinophilie van het neussecreet bij een patiënt met chronische etterige sinusitis maxillaris. De verhouding tussen eosinophiele en neutrophiele leucocyten is naar schatting 1 op 10. Dit preparaat werd met „één +" gewaardeerd. Kleuring vlgs. Hansel. Vergr. 900 ×, olie-immersie.

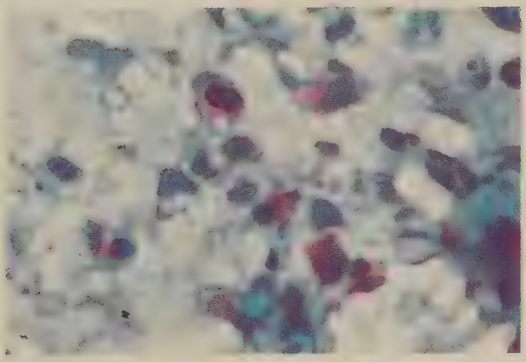

Fig. 2

Neussecreet van patiënt met chronische etterige sinusitis maxillaris. Typisch groepje eosinophiele leucocyten. Het vinden van deze groepjes wijst met grote waarschijnlijkheid op een allergisch substraat. Kleuring vlgs. Hansel. Vergr. 900 ×, olie-immersie.

evenals RUDOLPH en COHEN (1934), ANDERSEN (1943) en HANSEL (1936, 1953) gebleken, dat het voorkomen van dergelijke groepjes van 4 of meer eosinophielen practisch bewijzend is voor een allergische toestand van het neusslijmvlies. Zou men deze gegroepeerde cellen uitdrukken in percentage van het totaal aantal getelde leucocyten, b.v. bij 2 groepjes van 5 eosinophielen op 300 cellen, dan komt men tot percentages, in casu 3 %, die niet als kenmerkend voor allergie te beschouwen zijn. Om dezelfde reden heeft het geen zin de mucopus te homogeniseren, hetgeen goed mogelijk is met pancreatine of, zoals ons bleek, door verwarmen en schudden in physiologische zoutoplossing. De waardering in procenten werkt dus ongetwijfeld maskerend en is daarom onjuist.

De vermindering der eos. leuc. in het neussecreet bij een complicerende ontsteking, een verschijnsel dat ook in het sputum van asthmalijders met etterige bronchitis bekend is, zou men kunnen toeschrijven aan de ACTH-achtige werking die een infectie als „stressor agent" (SELYE 1955) uitoefent. Deze verklaring nemen we over van ORIE en ISRAËLS (1953), die een dergelijke gang van zaken veronderstellen bij asthma bronchiale met gesuperponeerde bronchitis.

Dat ACTH de eos. leuc. in het bloed doet dalen kan niet betwijfeld worden. De bekende, in het routine-onderzoek van de bijnier-patiënt opgenomen, Thorn-test berust hierop. Het is nu echter de vraag of dit hormoon ook de neus-eosinophilie vermindert. Bij een patiënte met recidiverende neuspoliepen, die werd opgenomen wegens een status asthmaticus, kon tijdens de toegepaste ACTH-kuur geconstateerd worden, dat de eos. leuc. niet alleen in het bloed, maar ook in het neussecreet en het neusslijmvlies sterk in aantal afnamen. Twee weken na ontslag kwam deze patiënte voor contrôle terug en in al de drie genoemde milieus werd weer een zeer sterke eosinophilie waargenomen. STEWART en KAWA (1954) zagen deze daling der neus-eosinophilie bij 51 van 54 met ACTH of cortison behandelde patiënten met allergische rhinitis, vaak zelfs een totaal verdwijnen van deze cellen. ASHLEY (1951) constateerde het zelfde bij 6 patiënten. DILL en BOLSTAD (1951) konden geen relatie vinden tussen de locale eosinophilie en het aanslaan van locale cortison-therapie. RAPPAPORT e.a. (1951) zagen bij 9 hooikoorts-patiënten na 4 dagen toediening van ACTH geen verandering in het histologische beeld van geëxcideerd neusslijmvlies. BOHROD (1954) nam waar, dat de eos. leuc. bij trichinose-patiënten na toediening van ACTH even snel uit het weefsel als uit het bloed verdwenen. Ook hier bestaat dus geen overeenstemming, hoewel de observaties van STEWART en KAWA het belangrijkst geacht moeten worden.

Uit al deze gegevens mag men concluderen, dat het vinden van een eosinophilie in het neussecreet van patienten met een sinusitis vrijwel zeker wijst op een tegelijk bestaande allergische toestand van het neusslijmvlies. Dit verschijnsel

moet dan ook gerekend worden tot de cardinale criteria voor neusallergie en het aantreffen hiervan is op zichzelf voldoende om een allergie van het neusslijmvlies aan te nemen.

2. ASPECT VAN HET NEUSSLIJMVLIES

WOJATSCHEK (1923) en MUCK (1924) beschreven als eersten het typische aspect van het neusslijmvlies bij asthma-lijders. Dit slijmvlies kan glad van oppervlak zijn met bleekblauwe tot cyanotische tint, of hobbelig van oppervlak met dezelfde kleur-nuances. UNDRITZ (1926) trachtte er een histologische verklaring voor te vinden en kwam tot de conclusie, dat de veranderingen in het beginstadium een functioneel, later een anatomisch substraat (metaplasie, verdikte basaalmembraan) hebben. Dit typische slijmvlies-aspect, waarin men zich met enige ervaring niet kan vergissen, gaat vaak gepaard met hypertrophische hobbelige achtereinden der conchae inferiores, terwijl het septum bij de rhinoscopia posterior bilaterale bleke slijmvliesverdikkingen, z.g. septumkussentjes, kan vertonen.

Men mag aannemen, dat dit slijmvlies-aspect inderdaad kenmerkend is voor neusallergie. Het werd nooit beschreven bij aandoeningen, waarbij men allergie kon uitsluiten en het wordt in de meerderheid der gevallen van niet-periodieke neus-allergie gezien. De enige uitzondering is de gemakkelijk uit te sluiten algemene cyanose, die ook een blauwe tint aan de slijmvliezen kan geven. *Dit allergisch slijmvliesaspect kan dan ook tot de cardinale criteria voor neusallergie gerekend worden en evenals de neuseosinophilie als een op zich zelf voldoende criterium.*

3. PERSOONLIJKE ANAMNESE

Voor de wijze, waarop men bij een allergisch onderzoek de anamnese behoort op te nemen, zij verwezen o.a. naar de handboeken van VAUGHAN (1939), HANSEL (1953) en SHELDON, LOVELL en MATHEWS (1953). In dit onderzoek worden patiënten, waarbij het allergeen, dat de aanvallen van respiratoire allergie veroorzaakt, bekend is, zonder meer als allergisch beschouwd en hun sinusitis als mogelijk op allergische bodem ontstaan. Allergische huidziekten zoals urticaria, dauwworm, eczeem en Quincke's oedeem zijn pas van betekenis, als bepaalde andere criteria ook aanwezig zijn.

Van de typische bij neusallergie voorkomende klachten hebben alleen de niesbuien betekenis. Deze kunnen, vooral bij een sinusitis ook als onspecifiek reflectoir verschijnsel optreden en zijn dus als criterium alleen van belang in combinatie met andere op allergie wijzende verschijnselen.

4. HUIDTEST

Bij het beoordelen van de huidgevoeligheid voor allergenen hebben wij ons beperkt tot de inhalatie-allergenen en wel, omdat bij neus-

allergie voedsel-allergie zelden voorkomt (Clarke en Rogers 1937, Kuhn en Linton 1942, Melchior 1950, Strömme 1951, Botet 1953, Grove 1953, Dal Bo 1955) en de huidreacties op voedsel-allergenen belangrijk onbetrouwbaarder zijn dan die op inhalatie-allergenen (Spain 1925, Shambaugh 1945, Pepijs en Duveen 1951, Farrerons-Có 1956). Dit laatste komt waarschijnlijk, omdat de geïnhaleerde allergenen geen veranderingen ondergaan alvorens met het shock-orgaan in contact te komen. De voedselallergenen daarentegen staan tevoren wel bloot aan meer of minder sterke digestieve veranderingen.

Belangrijk is de methode, die bij de huidtest toegepast wordt. De intracutane kwaddeltest werd als de betrouwbaarste vorm gekozen. De schrapjes-test en de priktest (Freeman 1930) zijn te ongevoelig en werden alleen gebruikt in bijzondere gevallen of wanneer sterke reacties verwacht konden worden (kinderen, asthma-lijders enz.).

Bij het vaststellen van de waarde der huidtest moet men twee feiten goed uit elkaar houden: *a.* Positieve huidreacties zijn van belang om oorzakelijke allergenen op te sporen of anamnestische gegevens te bevestigen. *b.* Ze kunnen op een allergische constitutie wijzen, en het vaststellen van dit feit is bij ons onderzoek het belangrijkst, daar wij in eerste instantie het samengaan van allergie en sinusitis wilden bestuderen.

De door ons gebruikte inhalatie-allergenen (Lifa) waren: gemengde graspollen, huisstof, veren (kip, eend, gans), haren (paard, kat, hond, mens), bedvulling (kapok, alpengras, zeegras, wol), bedmijten, bont (mol, konijn, bisam, opossum, seal, veulen, vos), rook, insectenpoeder, toiletpoeder, bacteriën (B. coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus albus en aureus, Streptococcus haemolyticus en non-haemolyticus) en schimmels (Aspergillus niger, Penicillium glabrum en commune, Mucor mucedo). Deze reeks extracten is dusdanig samengesteld, dat vrijwel alle bekende inhalatie-allergenen er in vertegenwoordigd zijn.

Voor de beoordeling der huidreacties is ervaring vereist. Enige belangrijke feiten zijn o.a.:

a. Antihistaminica, adrenaline, ephedrine en euphylline onderdrukken, indien kort tevoren toegediend, de huidreacties. Cortison en ACTH doen het slechts in zeer lichte mate (Haxthausen 1951, Rappaport e.a. 1951, Bowman e.a. 1952, Peshkin 1955).

b. Valse positieve reacties kunnen ontstaan door dermografie, een verschijnsel, dat volgens Feinberg (1951) bij 5 % van de mensen voorkomt. De contrôle-test met extractie-vloeistof zal meestal voor deze beoordelingsfout behoeden.

c. De emotionele status van de patiënt kan de huidreacties wijzigen (Winkenwerder 1950). In dit verband zijn de observaties van Wittkower (1952) opmerkelijk. Hij kon namelijk wél een positieve huidreactie door hypnose verminderen, maar nooit een positieve reactie bij negatief reagerende personen suggereren.

d. Men kan de huidgevoeligheid niet altijd vergelijken met die van de slijmvliezen van de tractus respiratorius en er bestaan gevallen van allergie met negatieve huidreacties op stoffen, die anamnestisch of met provocaties zeker de aanvallen veroorzaken (Storm van Leeuwen 1925, Rudolph en Cohen 1934, Herxheimer 1951, Hansel 1953, Peshkin 1955). Door ten Cate (1954) werd evenwel nooit een positieve inhalatieproef gevonden bij patiënten met negatieve huidreactie op het betreffende allergeen.

Een ander feit, dat men niet uit het oog mag verliezen, is, dat ook bij mensen zonder allergische verschijnselen de huid op bepaalde stoffen positief kan reageren. Zo is het bekend, dat de positieve pollenreactie vooraf kan gaan aan de klinische verschijnselen. Evenzo blijft de reactie vaak positief als de hooikoorts reeds genezen is. Hieruit valt af te leiden, dat positieve huidreacties bij normalen wel degelijk allergische reacties kunnen zijn en dan wijzen op een allergische constitutie. Hansel (1953) geeft hier een overzicht van:

TABEL 11. POSITIEVE HUIDREACTIES BIJ NORMALEN
Table 11. Positive skin reactions in non-allergics

	Aantal normalen	Positieve reacties
Baker (1920)	937 (kinderen)	10 (1,1 %)
Peshkin en Rost (1922)	502	3 (0,6 %)
Pearson (1933)	50	2 (4,0 %)

Brutel de la Riviere (1932) vond onder 20 % der normalen een positieve huidreactie op huisstof. Dit doet ons vermoeden dat zijn extracten onspecifiek prikkelend waren en dus niet aan de door ons te stellen eisen voldoen. Wij aanvaarden n.l. alleen een extract als allergeen wanneer dit bij 10 normalen ten hoogste éénmaal een zwakke reactie geeft en bij patiënten met door het betreffende allergeen veroorzaakte allergie geregeld de huid doet reageren.

Wanneer de opvatting over de subclinische allergie met reeds positieve huidreacties juist is, kan men, gezien de herediteit der allergische constitutie, verwachten, dat er meer positieve huidreacties voorkomen onder niet-allergische personen met allergie in de familie. Dit is inderdaad door Bray (1934) gevonden bij 25 % van deze mensen.

De literatuur over de hoge frequentie positieve huidreacties bij allergische patiënten is zo overstelpend, dat slechts enige cijfers ter oriëntatie volgen. Het betreft alleen respiratoire allergie.

TABEL 12. POSITIEVE HUIDREACTIES BIJ RESPIRATOIRE ALLERGIE
Table 12. Positive skin reactions in respiratory allergy

	Aantal patiënten	Positieve reacties
Chobot (1933)	100	85 (85 %)
Woodward en Swineford (1941)	128	109 (86 %)
Kuhn en Linton (1942)	140	76 (54 %)
Morrison Smith (1955)	128	89 (70 %)
Van Geuns (1956)	100	91 (91 %)
Eigen waarneming	153	124 (81 %)

Daar huisstof bij inhalatie-allergie in de meerderheid der gevallen een positieve huidreactie geeft, is het wenselijk er nader op in te gaan. Afgezien van de pollen-reacties vonden Clarke en Rogers (1937), Kuhn en Linton (1942), Van Dishoeck (1942), Melchior (1950) en Dal Bo (1955) huisstof als meest voorkomend oorzakelijk allergeen bij allergische rhinitis. Volgens Shambaugh (1945) is huisstof in 90 % de oorzaak van neus-allergie. Perret (1953) test zijn patiënten zelfs alléén met pollen en huisstof. Ook wij vonden een hoge frequentie van huisstof onder de positieve huidreacties n.l. in 92 % van 124 patiënten met respiratoire allergie, vaak gecombineerd met andere positieve reacties. Deze hoge frequentie van huisstof als inhalatie-allergeen is gezien de ubiquitaire aard van deze stof niet verwonderlijk.

Wat nu het eigenlijke allergeen in de huisstof is, heeft men nog niet met zekerheid kunnen vaststellen. Cohen c.s. (1935) waren in staat schimmels, die natuurlijk vaak in huisstof voorkomen, als hét allergeen uit te sluiten. Uit hun experimenten met oud katoen blijkt, dat de antigene stof waarschijnlijk een degeneratieproduct is van katoen. Baird (1949) en Davison (1953) zijn van mening, dat in hoofdzaak bacteriën de antigeniteit van huisstof bepalen. Evenwel, als alle identificeerbare stoffen uit de huisstof gehaald worden, kan men er toch positieve reacties mee verkrijgen.

Hoewel uit de tot nu toe bekende gegevens geconcludeerd mag worden dat positieve huidreacties met grote mate van waarschijnlijkheid wijzen op een allergische constitutie, zijn wij met Hansel (1953), *Bruun* (1955) *en vele anderen van mening, dat zij niet bewijzend zijn voor de allergische aard van een neusaandoening. Met een van de andere criteria gecombineerd maken zij dit echter wel zeer waarschijnlijk.*

5. NEUSPOLIEPEN

Andersen (1943), die een uitvoerige studie over neuspoliepen geschreven heeft, komt, evenals de meeste andere auteurs, tot de conclusie dat deze poliepen grotendeels een allergische genese hebben. Niettemin zagen wij deze poliepen zo vaak bij patiënten, die nóch een locale eosinophilie, nóch een anamnestische aanwijzing hadden

voor allergie, dat het niet aanvaardbaar lijkt de polyposis nasi onder de cardinale criteria te rekenen. Het is waarschijnlijk, dat poliepen zich ook op niet-allergische ontstekingsbodem kunnen ontwikkelen b.v. door voortdurende prikkeling (liquor-fistel, maligne neus- en bijholte-tumoren, pus uit een sinus). *Juist bij sinusitis-patienten met voortdurende etterafscheiding in de neus moet de polyposis als een relatief onbetrouwbaar criterium voor neusallergie beschouwd worden. Wij rekenen haar tot de secundaire criteria.*

6. FAMILIE-ANAMNESE

Vooral bij een groeps-onderzoek is de familie-anamnese van belang. Het vaststellen van een significant hoog percentage patiënten met een positieve familie-anamnese is een waardevol gegeven zoals uit het volgend overzicht blijkt.

TABEL 13. POSITIEVE FAMILIE-ANAMNESE BIJ ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE PERSONEN

Table 13. Positive family history in allergics and non-allergics

	Aantal allerg. pat.	Fam.anamn. pos.
Spain en Cooke (1924)	462	58,4 %
Morrison Smith (1955)	128	70 %
Van Geuns (1956)	100	70 %
Eigen waarneming	300	54 %
	Aantal normalen	
Spain en Cooke (1924)	115	7 %
Eigen waarneming	524	14,5 %

De familie-anamnese noemen wij positief, wanneer in de familie t/m de tweede graad, behalve grootouders, een of meer van de volgende ziekten voorkomen: asthma, dauwworm, hooikoorts, rhinitis vasomotoria, eczeem en urticaria.

7. WEEFSELOEDEEM

Dit wordt algemeen erkend als een bij neusallergie regelmatig voorkomend histo-pathologisch verschijnsel (Kline en Young 1935, Sewall 1935, Semenov 1938, Strömme 1952, Hansel 1953). Reeds in de klassieke patholoog-anatomische indelingen der sinusitiden wordt de oedemateuze vorm apart onderscheiden (Zuckerkandl 1892, Uffenorde 1915, Manasse 1923, Tilley 1935).

Daar slechts bij 26 patiënten het sinusslijmvlies histopathologisch onderzocht kon worden, is in dit onderzoek het weefseloedeem als criterium van weinig belang.

8. VERDIKT SINUSSLIJMVLIES

Dit is op de röntgenfoto vaak niet met zekerheid vast te stellen en kan bovendien berusten op „randstandige" pus (UTHGENANNT en KLOSE 1955). Ook niet-allergische ontstekingen kunnen slijmvlieszwelling veroorzaken, zoals wij enige malen zagen bij niet-allergische patiënten, waarbij de sinus geopend moest worden wegens bij extractie in de sinus terechtgekomen molaarwortels. Men kan eigenlijk alleen zeggen, dat het ontbreken van een slijmvliesverdikking allergie minder waarschijnlijk maakt.

De eerste vier van de besproken criteria worden in dit onderzoek tot de cardinale gerekend, al zijn huidtest en gedeeltelijk de persoonlijke anamnese op zich zelf niet voldoende om met redelijke zekerheid in een bepaald geval neusallergie te mogen aannemen.

De secundaire criteria zijn in volgorde van belangrijkheid: 1. niesbuien. Deze moeten frequent voorkomen, waarbij minstens 3 maal achter elkaar geniesd wordt. 2. neuspoliepen. 3. bloed-esosinophilie. 4. positieve familie-anamnese. 5. sterk weefseloedeem. 6. röntgenologisch vastgesteld verdikt sinusslijmvlies.

Uit de cardinale en secundaire criteria zijn de volgende 6 vereiste criteria af te leiden, op grond waarvan men bij een sinusitis een tegelijk bestaande neusallergie als zeer waarschijnlijk mag aannemen:

1. Secreet- of weefsel-eosinophilie.
2. Hooikoorts of asthma en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak in de anamnese.
3. Allergisch aspect van het neusslijmvlies.
4. Positieve huidreacties op inhalatie-allergenen en tevens in de anamnese: niesbuien, dauwworm, eczeem of urticaria.
5. Dubieuze secreet-eosinophilie én positieve huidreacties op inhalatie-allergenen.
6. Dubieuze secreet-eosinophilie én een van de onder 4 genoemde aandoeningen in de anamnese.

Indien een van deze 6 criteria aanwezig is bij een sinusitis-patiënt, achten wij de aanwezigheid van een neusallergie zeer waarschijnlijk. De onder 5 en 6 genoemde combinaties lijken ons verantwoord, omdat bij iedere gesuperponeerde ontsteking de bestaande secreet-eosinophilie minder duidelijk wordt, waardoor dubieuze waarden meer betekenen dan bij een neusaandoening zonder bijkomende infectie.

Ten aanzien van deze criteria geldt het belangrijke feit, dat ontbreken van een, meerdere of zelfs alle criteria allergie niet uitsluit. Daar onze criteria relatief streng genomen werden is het werkelijke percentage allergie bij sinusitis-patiënten waarschijnlijk groter dan door ons op deze wijze gevonden werd.

HOOFDSTUK V

ONDERZOEK NAAR HET VOORKOMEN VAN NEUSALLERGIE BIJ 255 PATIËNTEN LIJDENDE AAN CHRONISCHE ETTERIGE SINUSITIS MAXILLARIS

1. ALGEMENE GEGEVENS BETREFFENDE DE PATIËNTEN

Vrijwel alle patiënten, in totaal 255, lijdende aan een chronische etterige kaakholte-ontsteking, die de laatste jaren op de polikliniek van onze afdeling behandeld werden, zijn in dit onderzoek betrokken. Enkele patiënten konden in deze overigens doorlopende reeks niet opgenomen worden, omdat zij zich aan de behandeling en contrôle onttrokken. Het bleek, dat op een academische polikliniek de meer ernstige en voor de therapie moeilijke patiënten, zich enigszins concentreren. Dit was slechts in ongeveer 5 % het geval. Wanneer allergie een oorzaak is van het chronisch worden van sinusitis is het dus te verwachten dat in ons materiaal deze factor enigszins sterker vertegenwoordigd is dan bij de sinusitis-patiënten, die huisarts of specialist te zien krijgt.

We hebben onderscheid gemaakt tussen de groep patiënten met dubbelzijdige sinusitis en de groep waarbij slechts aan één kant deze aandoening bestond. Dit werd gedaan uit de overweging, dat wanneer een systeemziekte als allergie de bodem van de sinusitis vormt, men kan verwachten, dat de aandoening overwegend beiderzijds zal voorkomen. Evenwel dient men te overwegen dat, wanneer op grond van een neusallergie beide kaakholten tot een chronische etterige ontsteking gepraedisponeerd zijn, het zeer goed mogelijk is dat deze zich toch slechts aan één zijde ontwikkelt. Eveneens kan in de loop van het leven bij één patiënt nu eens een etterige sinusitis aan de ene zijde, dan weer aan de andere zijde optreden. Hoewel dergelijke patiënten in ons materiaal als enkelzijdige gevallen voorkomen, zal er rekening mee gehouden moeten worden dat zij in zekere zin tot de dubbelzijdige behoren. Omgekeerd is het in sporadische gevallen mogelijk, dat een locale, niet constitutionele oorzaak, aan weerskanten aanwezig is en zodoende een dubbelzijdige sinusitis veroorzaakt.

Er waren onder de 255 patiënten 141 met een dubbelzijdige sinusitis tegenover 114 waarbij de aandoening enkelzijdig was. Dit in 55,3 % overwegen van de dubbelzijdige sinusitis is niet significant. Onder de enkelzijdige gevallen bevinden zich echter ongetwijfeld een aantal, dat op grond van bovengenoemde overwegingen, op één lijn gesteld zou kunnen worden met de dubbelzijdigen. Evenals FINDEISEN (1954) vonden

ook wij een lichte overweging van de rechtszijdige sinusitis (55,3 %).

Het aantal mannen (160) onder onze patiënten was significant hoger dan het aantal vrouwen (95). Er was in dit opzicht geen belangrijk verschil tussen de enkelzijdige en de dubbelzijdige gevallen.

TABEL 14. VERGELIJKING TUSSEN ENKEL- EN DUBBELZIJDIGE SINUSITIS ONDER MANNEN EN VROUWEN

Table 14. Comparison between unilateral and bilateral sinusitis in males and females

	160 mannen	95 vrouwen
Enkelzijdige sinusitis	74 (46,3 %)	40 (42,1 %)
Dubbelzijdige sinusitis	86 (53,7 %)	55 (57,9 %)

Onder de patiënten bevonden zich 40 kinderen van 1 tot 10 jaar, dit is 15,7 %. Aanvankelijk leek ons dit een hoog percentage, hoewel o.a. BIERMAN (1954) erop gewezen heeft, dat sinusitis bij kinderen veel meer voorkomt dan men vroeger meende. Het bleek echter, dat in Nederland het totaal aantal kinderen van 1 tot 10 jaar op 1 Januari 1956 2.091.354 was, dit is bijna 20 % van de totale bevolking. Onder onze patiënten kan men dus op grond hiervan ongeveer 50 kinderen verwachten. Het aantal kinderen, dat wij vonden bleek binnen 2 maal de standaardafwijking te liggen. Men kan hieruit dus concluderen dat de frequentie van sinusitis onder kinderen niet belangrijk afwijkt van die onder volwassenen.

Een indeling naar de leeftijd van sinusitis-patiënten stuit op de moeilijkheid, dat vele gevallen zonder symptomen verlopen of reeds langere tijd bestaan alvorens er verschijnselen optreden. Bovendien kunnen vrijwel alle sinusitisklachten ook door aan de sinusitis voorafgaande, eventueel in haar pathogenese betrokken, aandoeningen, zoals chronische rhinitis en neusallergie, veroorzaakt worden. Het heeft daarom alleen zin de leeftijds-indeling te betrekken op het tijdstip waarop de diagnose met zekerheid, dus door positieve kaakspoeling, gesteld werd.

TABEL 15. INDELING VAN DE SINUSITIS-PATIËNTEN NAAR LEEFTIJD EN GESLACHT

Table 15. Sinusitis patients classified according to age and sex

Leeftijd	Mannelijk	Vrouwelijk	Totaal
0—11 jr	27	14	41
11—21 jr	15	21	36
21—31 jr	27	17	44
31—41 jr	23	16	39
41—51 jr	33	13	46
51—61 jr	20	8	28
61—71 jr	14	5	19
71—81 jr	1	1	2
Totaal	160	95	255

Bij deze wijze van indelen blijkt als belangrijkste feit, dat er een significant verschil bestaat in de verdeling over beide geslachten tussen de eerste twee leeftijdsgroepen. Ook is het overwegen van de meisjes in de groep van 11 tot 21 jaar significant verschillend van het voorkomen van de vrouwelijke sinusitis patiënten onder het totaal van 255 patiënten. Deze bevinding komt overeen met de ervaring, dat onder allergische patiënten omstreeks de puberteit meer vrouwen dan mannen, daarentegen beneden de 10 jaar meer mannelijke dan vrouwelijke patiënten worden gevonden (Nelson 1934).

2. Het afzonderlijk voorkomen van de criteria voor neusallergie

a. Eosinophilie van het neussecreet

Bij alle patiënten werd het neussecreet op de aanwezigheid van een eosinophilie onderzocht. Bij 121 werd dit twee maal gedaan, bij 31 hiervan werd het onderzoek nog een derde keer verricht, bij 5 van deze laatsten werd ook nog een vierde keer naar eosinophiele cellen in het neussecreet gezocht. Het onderzoek werd vrijwel steeds tijdens de behandeling der sinusitis gedaan. In sommige gevallen kon het pas enige tijd na de klinische genezing geschieden. In de volgende tabel wordt in de eerste kolom weergegeven het aantal patiënten waarbij de eerste neusuitstrijk op eosinophilie positief bleek, in de tweede kolom het aantal waarbij pas de tweede uitstrijk positief was, enz.

Tabel 16. Eosinophilie van het neussecreet bij enkel- en dubbelzijdige sinusitis

Table 16. Comparison between unilateral and bilateral sinusitis with reference to nasal eosinophilia

	Eerste	Tweede	Derde	Vierde	Totaal
Neuseos. + bij 114 gevallen van enkelzijdige sin.	29	6	1	—	36 = 31,6 %
Neuseos. + bij 141 gevallen van dubbelzijdige sin.	75	15	3	1	94 = 66,6 %
Totaal (255 gevallen)	104	21	4	1	130 = 51 %

Bovendien werd 27 maal een dubieuze neus-eosinophilie gevonden. Het twee maal zo hoge percentage eosinophilie bij de dubbelzijdige sinusitis is significant hoger dan het percentage bij de enkelzijdige gevallen.

Bij 26 patiënten werd tegelijk het bij kaakspoeling verkregen materiaal cytologisch onderzocht. Slechts eenmaal was er wél een

eosinophilie in het neussecreet en niet in de sinusinhoud te vinden. Twee maal bleek de sinus-pus positief en het neussecreet negatief. In de overige 23 gevallen waren de uitkomsten gelijk. Uiteindelijk bracht het onderzoek van de sinusinhoud slechts in 2 van de 26 gevallen een eosinophilie aan het licht, die in het neussecreet niet te vinden was. Men kan dus meestal volstaan met onderzoek van het neussecreet.

Een vergelijking van de eosinophilie van linker en rechter neushelft werd gedaan bij 22 patiënten met enkelzijdige sinusitis. Het verschijnsel was bij 2 patiënten beiderzijds positief, bij 19 beiderzijds negatief en bij 1 patiënt was er alleen een eosinophilie aan de kant der sinusitis.

Van 50 patiënten, waarbij het eerste onderzoek een neus-eosinophilie aan het licht bracht, werd het secreet ook een tweede maal nagezien. Dit bleek in de helft der gevallen weer duidelijk positief te zijn, terwijl bovendien nog 6 maal een dubieuze eosinophilie werd gevonden. Gezien het klinisch wisselende karakter van vele sinusitiden en het feit dat bij het uitstrijken van de neus slechts een klein specimen van het secreet wordt verkregen, is dit resultaat niet verwonderlijk.

Hoewel de cijfers uit de literatuur over gelijksoortige onderzoekingen, door het geringe aantal erin betrokken gevallen en het veelvuldig gemis aan gegevens over de gevolgde methode en beoordelingsmaatstaven, weinig vergelijkingswaarde hebben, zijn ze toch interessant omdat ze onze eigen observatie zo sterk accentueren.

TABEL 17. FREQUENTIE VAN NEUS-EOSINOPHILIE BIJ SINUSITIS
Table 17. Frequency of nasal eosinophilia in sinusitis

	Aantal patiënten	Percentage met neus-eosinophilie	
NAIL (1941)	40	22 %	
ANDERSEN (1943)	73	12,3 %	(20 gev. niet etterig)
BALLANTYNE en ROWE (1949)	66	4,5 %	(niet allen etterig)
STRÖMME (1951)	78	23,1 %	(quantitatieve bepaling)
Eigen observatie	255	51 %	(alle gev. etterig)

MASPETIOL c.s. (1955) zag bij kinderen met sinusitis nooit een locale eosinophilie, hetgeen volkomen in tegenstelling staat tot het feit, dat wij bij 40 kinderen onder de 10 jaar in 58 % een eosinophilie van het neussecreet gevonden hebben.

Een vergelijking van de secreet-eosinophilie met het percentage eos. leuc. in het bloed werd gedaan bij 26 patiënten, waarbij de sinusitis met respiratoire allergie gepaard ging. Er werden steeds 2 bloeduitstrijkjes gemaakt en van ieder 100 leucocyten geteld.

Wetende, dat deze methode statistisch gebrekkig is, werd getracht de betrouwbaarheid te vergroten door zelf de uitstrijkjes te maken en de tellingen door dezelfde analyste te laten verrichten. Daarbij werd pas van een bloed-eosinophilie gesproken als het percentage eos. leuc. boven de 5 lag. Tot dit getal kwamen wij op grond van de berekening van Goldner en Mann, die bij een aangenomen normale waarde der bloed-eosinophilie van 3 % de statistische fout op 2,4 vaststelden. Een bloed-eosinophilie van $5\frac{1}{2}$ % en meer, is dus waarschijnlijk wel pathologisch. Het bleek, dat bij 8 van de 26 patiënten een vermeerdering der eos. leuc. in het bloed bestond. Deze bedroeg bij 4 patiënten $5\frac{1}{2}$ %, bij twee 7 % en bij de overigen $8\frac{1}{2}$ % en 9 %. Bij 2 van de 8 patiënten met bloed-eosinophilie werd geen neus-eosinophilie gevonden. Omgekeerd was de bloed-eosinophilie bij 8 patiënten met neus-eosinophilie lager dan 5 %. Deze cijfers suggereren temeer, dat de secreet-eosinophilie een constanter phenomeen is dan de bloed-eosinophilie.

Onze opvatting, dat de grootte van het shockorgaan een van de factoren is, die de bloed-eosinophilie beïnvloedt, wordt gesteund door het feit, dat van de 8 sinusitis-patiënten met bloed-eosinophilie, 6 tevens aan asthma of chronische bronchitis leden. De andere 2 bleken een dubbelzijdige polyposis nasi te hebben, hetgeen het shock-orgaan ook groter maakt.

De gemiddelde bloed-eosinophilie van 20 patiënten met een door sinusitis gecompliceerde neus-allergie werd vergeleken met die van 24 lijders aan zuivere neusallergie, dus zonder sinusitis, asthma of chronische bronchitis. De percentages waren respectievelijk 3,6 en 6,8. Deze observatie loopt parallel met de bevindingen van Orie en Israëls bij zuivere en geïnfecteerde asthma bronchiale. De door deze onderzoekers hiervoor opgestelde hypothese kwam reeds in het vorige hoofdstuk ter sprake.

Uit dit onderzoek blijkt dus, dat bij 255 sinusitis-patienten in ruim 50 % een eosinophilie van het neussecreet gevonden werd. Bij de dubbelzijdige sinusitis kwam dit ruim 2 maal zoveel voor als bij de enkelzijdige.

b. Aspect van het neusslijmvlies

Bij 44 of 17,3 % van de patiënten werd een z.g. allergisch neusslijmvlies gezien n.l. bij de dubbelzijdige gevallen in 19,9 % tegenover 14,9 % bij de enkelzijdige. Dit verschil heeft statistisch geen betekenis.

Twijfelachtige beelden, waarbij het neusslijmvlies alleen wat hobbelig of „aan de bleke kant" was, zijn bij deze percentages niet inbegrepen.

c. Persoonlijke anamnese

Speciale aandacht werd hierbij geschonken aan asthma bronchiale, hooikoorts, niesbuien, dauwworm, eczeem en urticaria.

Van de 255 patiënten had 40,4 % een of meer van deze aandoeningen in de anamnese. Dit is significant meer dan onder de bevolking. Er bleek ook hier een groter percentage onder de dubbelzijdige gevallen n.l. 46,8 % tegenover 32,5 % bij de enkelzijdige en hier berust het verschil waarschijnlijk niet op toeval.

Wanneer we de voor dit onderzoek meer interessante vormen van respiratoire allergie afzonderlijk nemen, dan is het resultaat als volgt:

TABEL 18. RESPIRATOIRE ALLERGIE EN HUIDALLERGIE BIJ ENKEL- EN DUBBELZIJDIGE SINUSITIS

Table 18. Respiratory allergy and dermal allergy in unilateral and bilateral sinusitis

	Dubbelzijdige sinusitis (141)	Enkelzijdige sinusitis (114)	Totaal (255)
Asthma bronchiale	22 (15,6 %)	13 (11,4 %)	35 (13,7 %)
Hooikoorts	4 (2,8 %)	1 (0,9 %)	5 (2,0 %)
Niesbuien zonder asthma bronchiale	14 (9,9 %)	10 (8,8 %)	24 (9,8 %)
Niesbuien met asthma bronchiale	11 (7,8 %)	4 (3,5 %)	15 (5,9 %)
Huidallergie met respir. allergie	13 (9,2 %)	4 (3,5 %)	17 (6,7 %)
Huidallergie zonder respir. allergie	28 (19,9 %)	14 (13,3 %)	42 (16,5 %)

Onder de hooikoorts-patiënten waren er twee, die tevens aan asthma leden.

Uit deze tabel blijkt, dat van de 255 patiënten 62 tevens asthma, hooikoorts of niesbuien in de anamnese hadden, dit is 24,3 %. Het geringe percentage hooikoorts is in verband met de periodieke inwerking van het pollen-allergeen niet verwonderlijk. Asthma blijkt onder de sinusitis-patiënten significant meer voor te komen dan onder de bevolking. Het percentage komt fraai overeen met dat van BULLEN (1933), die onder 400 sinusitis-lijders in 12,3 % asthma vond.

d. Huidtest

Duidelijk positieve reacties op een of meer inhalatie-allergenen werden gezien bij 102 van de 255 patiënten, dit is in 40 %, hetgeen 10 maal hoger is dan het hoogste in de literatuur genoemde percentage bij normalen. In tegenstelling met de vorige criteria overweegt hier het percentage onder de eenzijdige gevallen en wel 44,7 % tegenover 36,2 %. Dit verschil bleek bij berekening niet significant te zijn. Om een indruk te krijgen van de allergenen, die vermoedelijk van belang zijn bij de sensibilisatie volgt hier een overzicht van alle waargenomen reacties.

TABEL 19. POSITIEVE HUIDREACTIES BIJ 255 PATIËNTEN MET SINUSITIS

Table 19. Positive skin reactions in 255 patients with sinusitis

Huisstof	76 (23)	
B.R.I.T.	37 (8)	(een mengsel van bedmijten, rook, insectenpoeder en toiletpoeder)
Bedvulling	22 (10)	
Schimmels	24 (5)	
Pollen	19 (6)	
Bont	12 (5)	
Haren	10 (4)	
Veren	12 (10)	
Bacteriën	15 (1)	

De dubieuze reacties zijn tussen haakjes vermeld.

Uit deze tabel blijkt, dat allergie voor huis- en bedstof relatief sterk vertegenwoordigd is in vergelijking tot het aantal pollensensibilisaties. Dit bewijst alweer, dat een voortdurend inwerkend allergeen schadelijker is dan een periodiek inwerkend.

e. Neuspoliepen

Bij vijftig van de patiënten werden poliepen in de neus gevonden, dit is in 19,6 %. De poliepen waren 17 maal eenzijdig en 33 maal dubbelzijdig. De enkelzijdige poliepen kwamen ongeveer even vaak bij dubbelzijdige als bij enkelzijdige sinusitis voor. In het laatste geval bijna steeds homolateraal. De dubbelzijdige poliepen werden vrijwel steeds bij de dubbelzijdige sinusitiden gezien.

Slechts in 11 gevallen gingen de poliepen samen met een allergisch aspect van het slijmvlies. Dit kan twee verklaringen hebben: óf een groot gedeelte der poliepen bij sinusitis ontstaat door de ontsteking, óf de poliepen zijn wel van allergische origine, maar het oorspronkelijk allergische slijmvliesbeeld wordt gemaskeerd door de gesuperponeerde chronische infectie.

Om uit te maken, welke van deze twee verklaringen het waarschijnlijkste is, moet men weten, hoe vaak allergie van het neusslijmvlies op andere gronden mag worden aangenomen. Aan het einde van dit hoofdstuk komen wij er dus op terug.

f. Familie-anamnese

Van 9 patiënten ontbreekt door verschillende omstandigheden de familie-anamnese. Indien asthma, hooikoorts, rhinitis vasomotoria, dauwworm, eczeem of urticaria in de familie tot en met de tweede graad (behalve de grootouders) voorkwam, werd de anamnese positief genoemd. Van de 246 patiënten had 39,9 % een positieve anamnese. Dit is ruim 2 maal zoveel als in een contrôlegroep van 522 normalen.

Er bestond geen duidelijk verschil tussen de dubbelzijdige gevallen en de enkelzijdige.

g. Röntgenologisch vastgestelde slijmvliesverdikking in de sinus

Bij 152 van de 255 patiënten werden röntgenfoto's van de bijholten gemaakt in twee voor-achterwaartse richtingen. Dit waren de opname volgens Tschebull, waarop vooral de sinus maxillares en meestal ook de sinus sphenoidales goed te beoordelen zijn, en een voor-achterwaartse opname, waarbij de ossa petrosa in de sinus maxillares geprojecteerd worden en die een goed röntgenbeeld geeft van de sinus frontales en de ethmoidcellen. Onder de 152 patiënten bevonden zich 66 enkelzijdige en 86 dubbelzijdige gevallen.

De diagnose slijmvliesverdikking is niet altijd met redelijke zekerheid te stellen, omdat secreet in de sinus het contrast tussen slijmvlies en lucht doet vervagen. In deze gevallen is een vulling van de sinus met contrast gevende vloeistof aangewezen om een slijmvliesverdikking vast te kunnen stellen. In gevallen, waarbij de diagnose voor de indicatiestelling tot een radicale operatie van belang was, werd deze vulling door ons verricht.

Bij 59 van de 152 patiënten werd op de röntgenfoto een vrijwel zekere slijmvliesverdikking gezien. Dit kwam dubbelzijdig voor bij 32 patiënten. Hiervan hadden 7 een enkelzijdige sinusitis. Bij deze patiënten bestond dus een contralaterale verdikking van het slijmvlies zonder exsudaat in de sinus. Dit is een belangrijke waarneming, daar er uit blijkt, dat een aantal der enkelzijdige sinusitiden waarschijnlijk potentieel dubbelzijdig is. Wanneer allergie van vele kaakholteontstekingen het substraat zou zijn, dan is dit ook te verwachten.

Van 58 kaakholten met röntgenologisch alleen een slijmvliesverdikking bleek 34 maal de kaakspoeling niettemin positief. Dit is een voor de praktijk belangrijk feit, omdat nog vaak bij een dergelijk röntgenbeeld geen proefpunctie van de sinus wordt gedaan.

Bovendien waren 7 kaakholten op de röntgenfoto zonder afwijkingen, terwijl de kaakpunctie positief uitviel. Daarentegen was de kaakspoeling negatief in 3 gevallen, waarbij op de röntgenfoto een sluiering te zien was. Dergelijke bevindingen wijzen op de noodzaak de röntgenfoto te interpreteren in verband met de klinische symptomen en, in twijfelachtige gevallen, met de proefpunctie.

Afwijkingen van de andere bijholten werden zelden gezien. Bij 8 patiënten was op de röntgenfoto een sluiering van een of beide sinus frontales aanwezig. Drie hiervan bleken een chronische sinusitis frontalis te hebben. Sluiering van de sinus sphenoidalis werd bij één patiënt waargenomen.

Het werkelijke percentage gevallen met slijmvliesverdikking zal waarschijnlijk hoger zijn dan de door ons gevonden 38,8 %, daar, zoals reeds gezegd, het etterige exsudaat dikwijls maskerend werkt.

3. FREQUENTIE VAN NEUSALLERGIE ONDER 255 SINUSITIS-PATIËNTEN

Het blijkt nu, dat op grond van de in het vorige hoofdstuk genoemde 6 criteria, bij 164 van de 255 patiënten een neusallergie aangenomen mag worden, dit is in 64,3 %. Het percentage onder de dubbelzijdige gevallen was bijna 2 maal zo groot als onder de enkelzijdige. Daar het percentage neusallergie onder de bevolking vrij zeker beneden de 10 ligt, berust de hoge frequentie neusallergie in deze reeks zeer waarschijnlijk niet op toeval. Hoewel dit nog niet op een causaal verband tussen allergie en sinusitis wijst, spreken we voortaan van allergische en niet-allergische sinusitis. De verdeling der vereiste 6 criteria onder de patiënten was als volgt:

TABEL 20. HET VOORKOMEN VAN DE VEREISTE CRITERIA VOOR NEUSALLERGIE BIJ 255 PATIËNTEN MET SINUSITIS

Table 20. Criteria for the presence of nasal allergy in 255 patients with sinusitis

	Enkelzijdige sinusitis (114)	Dubbelzijdige sinusitis (141)
Neus-eosinophilie	36	94
Anamnese positief	1	2
Allergisch slijmvlies	5	5
Huidtest én anamnese pos.	5	9
Eos. ± én anamnese pos.	1	2
Eos. ± én huidtest pos.	2	2
Totaal	50 (43,9 %)	114 (80,9 %)

De neus-eosinophilie was 34 maal het enige criterium, en allergisch slijmvlies 2 maal. Vijf van de patiënten die op grond van positieve huidreacties en positieve anamnese tot de allergische groep gerekend werden, hadden tevens een allergisch aspect van het neusslijmvlies. Onder de drie patiënten aan wie op grond van een dubieuze neus-eosinophilie én positieve anamnese een neusallergie toegeschreven werd, bevonden zich twee asthmalijders en één had tevens niesbuien in de anamnese.

Uit tabel 20 blijkt, dat allergie onder de dubbelzijdige sinusitis overweegt. Het verschil met de eenzijdige vorm is significant. Van de 164 allergische sinusitiden werden 39 op grond van slechts één criterium tot de allergische gerekend. In 34 gevallen was het de neus-eosinophilie, 3 maal was het asthma en 2 maal het allergisch aspect van het slijmvlies. Evenwel werden bij de 34 patiënten met alléén een eosinophilie van het neussecreet toch wel andere zwakke aanknopingspunten voor allergie gevonden. Zo werd bij 9 patiënten bij herhaald onderzoek weer een eosinophilie gevonden, bij vier een

dubieuze eosinophilie in het tweede preparaat, bij acht tevens neuspoliepen, bij twee patiënten zwak positieve huidreacties, bij twee lichte niesbuien en bij twee was het slijmvlies licht allergisch van aspect. Zo blijven er zeven sinusitiden over die alleen, op grond van de één maal vastgestelde neuseosinophilie tot de allergische gerekend worden. Dit nagenoeg steeds gecombineerd voorkomen van eosinophilie met andere allergische symptomen wijst, tesamen met het vrijwel steeds positief zijn bij typisch allergische patiënten, en de afwezigheid bij normalen, op de betrouwbaarheid van de eosinophilie als diagnosticum.

Van de drie sinusitis-patiënten met asthma had één tevens lichte niesbuien en dubbelzijdige neuspoliepen en één tevens zwak positieve huidreacties; bij de derde waren evenwel geen andere aanknopingspunten voor allergie aanwezig.

De aanwezigheid van een of meer der cardinale criteria voor allergie bij onze patiënten was als volgt:

TABEL 21. HET VOORKOMEN VAN EEN OF MEER DER CARDINALE CRITERIA BIJ 255 PATIËNTEN MET SINUSITIS

Table 21. Incidence of the cardinal criteria for allergy in 255 patients with sinusitis

	Enkelzijdige sinusitis (114)	Dubbelzijdige sinusitis (141)	Totaal
Een criterium aanwezig	27 (23,7 %)	30 (21,3 %)	57 (22,4 %)
Twee criteria aanwezig	25 (21,9 %)	51 (36,2 %)	76 (29,9 %)
Drie criteria aanwezig	12 (10,5 %)	24 (17,0 %)	36 (14,1 %)
Vier criteria aanwezig	5 (4,4 %)	9 (6,4 %)	14 (5,5 %)
Totaal	69 (60,5 %)	114 (80,9 %)	183 (71,8 %)

Uit deze tabel blijkt, dat bij 72 % der patiënten ten minste één belangrijk criterium voor allergie aanwezig was. Het percentage met één criterium onder de enkelzijdige sinusitiden is bij uitzondering groter dan onder de dubbelzijdige. De verklaring is, dat onder de 27 enkelzijdige gevallen met één citerium, 17 maal de huidtest als enig positief criterium gevonden werd, terwijl onder de 30 dubbelzijdige gevallen met één criterium geen positieve huidreacties gevonden werden. Op de onbruikbaarheid van de huidtest als enig criterium voor het aantonen van allergie werd reeds gewezen (blz. 27).

Bij een indeling van de allergische sinusitis-patiënten naar leeftijd en geslacht blijkt weer een overwegen der vrouwelijke patiënten tussen 11 en 21 jaar. De mannelijke patiënten overwegen in de andere leeftijdsgroepen.

TABEL 22. INDELING NAAR LEEFTIJD EN GESLACHT VAN DE ALLERGISCHE SINUSITIS-PATIËNTEN

Table 22. Allergic sinusitis patients classified according to age and sex

Leeftijd	Mannelijk	Vrouwelijk	Totaal
0—11 jr.	18	10	28
11—21 jr.	10	15	25
21—31 jr.	15	10	25
31—41 jr.	16	9	25
41—51 jr.	22	10	32
51—61 jr.	13	5	18
61—71 jr.	9	0	9
71—81 jr.	1	1	2
Totaal	104	60	164

De verdeling naar geslacht in de groep van 11 tot 21 jaar onderscheidt zich significant van die in de andere leeftijdsgroepen tesamen. Een zelfde indeling van de niet-allergische sinusitispatiënten vertoont dit overwegen van de vrouwen in de tweede 10-jaarsgroep niet.

Nu we een zeer waarschijnlijke indeling hebben in allergische en niet-allergische sinusitiden, is het interessant na te gaan hoe de verdeling der neuspoliepen hieronder is. Rekening houdende met enkel- of dubbelzijdigheid der poliepen is het resultaat als volgt:

TABEL 23. HET VOORKOMEN VAN ENKEL- EN DUBBELZIJDIGE NEUSPOLIEPEN BIJ ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE SINUSITIS

Table 23. Frequency of nasal polyps in allergic and non-allergic sinusitis

	Allerg. sin. (164)	Niet-allerg. sin. (91)
Enkelzijdige poliepen	12	5
Dubbelzijdige poliepen	31	2
Totaal	43	7

Van de 50 patiënten met poliepen zijn er dus 7 (14 %), bij wie geen ander aanknopingspunt voor een allergische genese gevonden werd; hier zijn de poliepen dus waarschijnlijk op bodem van de sinusitis ontstaan, temeer daar in vijf van de zeven gevallen de polyposis enkelzijdig was. Uit deze overigens kleine getallen kan men toch voorzichtig de conclusie trekken, dat het voorkomen van dubbelzijdige neuspoliepen, óók bij sinusitis, in de meeste gevallen op neusallergie wijst. Men mag derhalve dit symptoom bij de cardinale criteria rekenen, hetgeen a priori in dit onderzoek niet verantwoord werd geacht.

Röntgenologisch vastgestelde slijmvliesverdikkingen blijken in be-

langrijk hoger percentage bij de allergische patiënten voor te komen dan bij de niet-allergische, n.l. respectievelijk in 27,4 % en in 15,4 %. Elf van de veertien patiënten der laatste groep vertoonden niettemin allergische aanknopingspunten in huidtest, anamnese en neussecreet. Verdikt sinusslijmvlies is derhalve een aanwijzing om verder naar allergie te zoeken.

4. KLINISCH VERSCHIL TUSSEN ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE SINUSITIS

De allergische en de niet-allergische sinusitiden onderscheiden zich niet alleen ten opzichte van de door ons aangenomen criteria, maar ook ten opzichte van andere symptomen en het klinisch verloop.

a. Verschil in symptomen. Afgezien van de reeds besproken symptomen, die gedeeltelijk tot de criteria behoren, blijkt er ook een verschil in frequentie van de belangrijkste klacht der patiënten.

TABEL 24. BELANGRIJKSTE KLACHT BIJ ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE SINUSITIS

Table 24. Most serious complaint in allergic and non-allergic sinusitis

Belangrijkste klacht	Allergische sinusitis (164)	Niet-allergische sinusitis (91)
afscheiding	23 (57,3 %)	31 (34,1 %)
hoofdpijn	93 (14 %)	34 (37,4 %)
verstopte neus	29 (17,7 %)	12 (13,2 %)
niezen	2 (1,8 %)	0
doofheid	1 (0,9 %)	2 (4 %)
foetor nasi	—	1 (2 %)
heesheid	1	—
hoesten	1	—
trismus	—	1
tinnitus	1	—
eczeem	2	—
loopoor	—	1
vertigo	1	—
geen	10 (6,1 %)	9 (9,0 %)

Opvallend is in de eerste plaats het significant overwegen van hoofdpijn als voornaamste klacht bij de patiënten met niet-allergische sinusitis. Verder blijkt afscheiding als belangrijkste klacht significant meer bij de allergische sinusitis-patiënten voor te komen.

Hoesten als meest op de voorgrond tredende klacht kwam bijna niet voor, hoewel het als verschijnsel onder de hele groep vrij vaak gevonden werd, n.l. bij 82 van de 219 sinusitis patiënten, bij wie naar dit symptoom gevraagd werd. Als we dit symptoom nagaan bij

de allergische en de niet-allergische vormen en tevens onderscheid maken in al of niet productieve hoest, krijgen we de volgende cijfers:

	allergische sinusitis (147)	niet-allergische sinusitis (72)
hoesten met opgeven	50 (34,0 %)	9 (12,5 %)
hoesten zonder opgeven	15 (10,2 %)	8 (11,1 %)

Het blijkt dat productieve hoest bij de allergische patiënten significant meer voorkomt dan bij de niet-allergische. Het lijkt bovendien dat niet-productieve prikkelhoest bij sinusitis onafhankelijk is van het al of niet aanwezig zijn van allergie. Dit hoesten wordt waarschijnlijk veroorzaakt door irritatie van de larynx en de lagere luchtwegen. De productieve hoest wordt vermoedelijk niet zo zeer door de sinusitis veroorzaakt, alswel door een eveneens op allergisch substraat berustende chronische of recidiverende etterige bronchitis.

Een ander belangrijk symptoom bij sinusitis kan de foetor van het door kaakspoeling verkregen materiaal zijn. Dit wordt nog steeds beschouwd als een verschijnsel, dat zou wijzen op een odontogene wijze van ontstaan der sinusitis. Onder onze patiënten waren er 13 (5,1 %) met een foetide sinusitis. Bij 12 werden tandfilmpjes gemaakt en in combinatie met de anamnese kon bij slechts 3 van de 13 een odontogene oorzaak niét uitgesloten worden. Bovendien waren 10 van deze patiënten duidelijk allergisch, zodat wij de indruk gekregen hebben, dat een foetide sinusitis meestal niet door ontsteking van het gebit veroorzaakt wordt.

Frequent niezen kwam bij 66 van de 255 patiënten voor, dit is in 25,9 %. Het is een betrekkelijk laag percentage, vergeleken bij het hoge percentage neusallergie onder de patiënten. Immers bij neusallergie is het voorkomen van frequente niesbuien het klinische symptoom bij uitstek. Het lijkt ons dat de verklaring van deze tegenspraak de zelfde moet zijn als die voor het verdwijnen, respectievelijk niet tot uiting komen van de typische asthma-verschijnselen bij een gesuperponeerde chronische etterige bronchitis. In dit materiaal vinden we dus een bevestiging van de reeds genoemde verklaring, die Orie en Israëls hebben gegeven voor het overeenkomstige verschijnsel bij geïnfecteerd asthma bronchiale (zie tabel 25 hiernaast).

Hieruit blijkt dat niesbuien bij de allergische patiënten significant meer voorkomen dan bij de niet-allergische. Bovendien waren bij 4 van de 11 niet-allergische patiënten met niesbuien toch wel aanknopingspunten voor een mogelijk allergisch substraat. Eén patiënt had een dubieuze neus-eosinophilie, één had waarschijnlijk hooikoorts in de anamnese, één had positieve huidreacties en van de laatste patiënt leed de vader aan asthma bronchiale. Ook hier blijkt dus weer, dat waarschijnlijk beduidend meer dan het door ons gevonden percentage der sinusitis-patiënten allergisch zijn.

TABEL 25. FREQUENTIE VAN NIESBUIEN BIJ ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE SINUSITIS

Table 25. Frequency of sneezing fits in allergic and non-allergic sinusitis

	Allergische sinusitis (164)	Niet-allergische sinusitis (91)
Niesbuien (3 tot 5 × per keer)	37 (22,6 %)	8 (8,8 %)
Niesbuien (meer dan 5 × per keer)	18 (10,9 %)	3 (3,3 %)
Totaal	55 (33,5 %)	11 (12,1 %)

Onder de patiënten was een man van 58 jaar, met asthma, eczeem en bij herhaling positieve neus-eosinophilie, die vroeger aan een typische allergische rhinitis leed met heftige niesbuien, waarbij meer dan 10 maal per aanval werd geniesd. Spontaan vertelde hij, dat het niezen na het etterig worden van het tevoren heldere neusscereet tot 3 à 4 maal per aanval verminderde.

b. Klinisch verloop bij allergische en niet-allergische sinusitis. Gunstig verloopt een sinusitis wanneer na maximaal 5 kaakspoelingen, al of niet gecombineerd met antibacteriële therapie, de spoelingen negatief worden en blijven. Ongunstig wordt het verloop genoemd, wanneer de sinusitis binnen 1 jaar recidiveert of conservatieve therapie niet baat, en overgegaan moet worden tot een drainage-bevorderende operatie, zoals de intranasale antrostomie volgens Claoué, of tot de radicale operatie volgens Luc-Caldwell, waarbij tevens al het pathologische sinusslijmvlies wordt verwijderd. Wanneer we het klinisch verloop van de allergische sinusitiden vergelijken met dat van de niet-allergische, dan blijkt het volgende:

	Gunstig	Ongunstig	Luc-Caldwell	Claoué
Allergische sinusitis (164)	23,2 %	63,4 % [1]	22 %	28,7 %
Niet-allergische sinusitis (91)	52,8 %	34,1 % [1]	8,8 %	20,3 %

Ongunstig verloop en indicaties tot operatief ingrijpen zien we dus bijna twee maal zo veel bij de allergische patiënten als bij de niet-allergische, hetgeen te verwachten was. Zo blijkt dat, afgezien van de criteria voor allergie, de twee typen sinusitis clinisch ook duidelijk van elkaar verschillen, hetgeen de ratio van een indeling in allergische en niet-allergische gevallen onderstreept.

Het blijkt dus, dat bij ongeveer 65 % van 255 patiënten met sinusitis een tegelijk bestaande neusallergie aangetoond kan worden.

Dit zegt nog niets over een causaal verband tussen allergie en

[1] Bij een aantal patiënten ontbrak de mogelijkheid om het klinisch verloop te beoordelen.

sinusitis. Om dit aannemelijk te maken moet getracht worden andere oorzaken van het chronisch worden van een sinusitis uit te sluiten en te verklaren, waarom allergisch slijmvlies voor chronische ontsteking praedisponeert. Van groot belang zou ook zijn het aantonen van betere therapeutische resultaten, indien de sinusitis óók anti-allergisch behandeld wordt. Inderdaad werden bij meerdere van onze patiënten pas resultaten bereikt na eliminatie, desensibilisatie en onspecifieke anti-allergische therapie. Het beoordelen van de waarde der anti-allergische therapie eist echter een apart onderzoek.

HOOFDSTUK VI

HET UITSLUITEN VAN ANDERE OORZAKEN VAN HET CHRONISCH WORDEN VAN EEN SINUSITIS

Ongetwijfeld zijn er ook andere oorzaken dan allergie voor het chronisch worden van een sinus-infectie. Deze zullen nu afzonderlijk besproken worden. Tumoren, corpora aliena en specifieke ontstekingen kwamen bij onze patiënten niet voor.

1. ANATOMISCHE AFWIJKINGEN

Hieronder zijn het belangrijkst de choane-atresie en de septumdeviatie. Choane-atresie komt zelden voor. In vier jaren werd het door ons slechts vijf maal gezien. Twee gingen met sinusitis gepaard. Toevallig bevinden zij zich niet onder onze reeks. Over de betekenis van septumdeviaties voor de ontwikkeling van een sinusitis zijn weinig gegevens in de literatuur bekend. STEVENSON (1931) meende, dat van 192 sinusitiden in 16 % een septumdeviatie de oorzaak was. Dit zou komen, omdat de deviatie de drainage langs het ostium belemmert. Een dergelijke belemmering kan ontstaan, wanneer de concha media door het gedevieerde septum lateraalwaarts wordt verplaatst. Bij onze patiënten werd dit nooit duidelijk waargenomen. Het volgend overzicht toont zonder twijfel aan, dat de kant waarheen het septum devieert geen correlatie vertoont met de kant van de sinusitis bij de eenzijdige gevallen, terwijl de verdeling van de deviaties onder allergische en niet-allergische patiënten vrijwel gelijk is. De lichte deviaties werden niet meegeteld.

	Allergische sinusitis (164)	Niet-allergische sinusitis (91)
Aantal gevallen met septumdeviatie:	48 (29,3 %)	23 (24.6 %)
	Eenzijdige sinusitis (114)	Dubbelzijdige sinusitis (141)
Aantal gevallen met septumdeviatie:	38 (33,3 %)	33 (23,4 %)

Wanneer we de kant van de deviatie bij de eenzijdige sinusitiden vergelijken met de kant van de sinusitis, blijkt de deviatie 22 maal naar de gezonde zijde gericht te zijn en 16 maal naar de kant van de sinusitis. Hierdoor wordt enig aetiologisch belang van de deviatie

alléén wel zeer onwaarschijnlijk. Men zou nog kunnen veronderstellen, dat bij neusallergie met een septumdeviatie eerder een sinusitis ontstaat, dan bij allergie alleen. Dit is ook niet het geval, daar bij de allergische patiënten de deviaties ongeveer even vaak voorkwamen onder de dubbelzijdige als onder de enkelzijdige gevallen. Bovendien was de helft van de deviaties bij de enkelzijdige allergische sinusitiden naar de gezonde kant gericht.

De septumdeviatie kan dus op grond van deze observaties en overwegingen in de meeste gevallen als oorzaak van het chronisch worden van de sinusitis uitgesloten worden.

2. ODONTOGENE FACTOREN

De topografische anatomie van de sinus maxillaris en de elementen der bovenkaak brengt de mogelijkheid met zich mee, dat chronische ontstekingen, van de aan de sinus grenzende tandwortels, zich voortplanten op het slijmvlies van de kaakholten. Volgens KLUCZKA (1951) kan dit op 4 manieren geschieden:

a. Via de mergruimten van het bot der processus alveolaris.
b. Via een osteomyelitis.
c. Via parodontale ostitis.
d. Mogelijk via parodontopathie.

Hoewel men grote en kleine kaakholten aantreft, is de gemiddelde uitbreiding van de sinus maxillaris van de hoektand tot en met de verstandskies. Het bot tussen de wortelpunt en het sinusslijmvlies kan ontbreken, zodat het periodontium met het slijmvlies vergroeid is. Het is dus, gezien de grote frequentie van sterk carieuze gebitten, niet verwonderlijk, dat men aan het eind der vorige eeuw iedere sinusitis een odontogene oorzaak toeschreef. Sindsdien vindt men in de literatuur sterk wisselende percentages. Vrijwel steeds ontbreken goed gefundeerde criteria. Hier volgt een kort overzicht om de grote verwarring in deze materie te illustreren:

	Aantal gevallen van sinusitis	Odontogeen
HAJEK (1899)	200	6,5 %
HAUENSTEIN (1922)	68	16 %
BERRY (1928)	225	22 %
AMERSBACH (1938)	106	28 %
WASSMUND (1939)	531	32,2 %
NAIL (1941)	70	13 %
BARTH (1943)	578	12,3 %
HEMPSTEAD (cit. Cook '47)	385	22,5 %
BJÖRK (1954)	1019	4, 6 %

BJÖRK (1954), UTHGENANNT en KLOSE (1955) e.a. wijzen erop dat een odontogeen ontstaan van een sinusitis moeilijk is aan te tonen.

Wanneer men de acute sinusitis na tandextractie buiten beschouwing laat, dan wordt algemeen aangenomen dat een odontogene sinusitis per continuitatem uit een peri-apicale ontstekingshaard ontstaat en alleen met de röntgenfoto aannemelijk is te maken. Parodontopathie met zeer diepe „pockets", wordt door sommigen als een zeer zeldzame oorzaak beschouwd (Wassmund 1939). Voss (1938) meent, dat primair odontogene sinusitis niet bestaat. Op grond van de bestudeerde literatuur nemen wij aan, dat een sinusitis niet odontogeen is, wanneer er op de röntgenfoto van de tandwortels geen afwijkingen te zien zijn en in de anamnese geen duidelijk verband bestaat tussen het begin der klachten en een tandheelkundige behandeling. Van onze 255 patiënten werden bij 189 tandfilmpjes gemaakt. Financiële moeilijkheden en gebrek aan medewerking van de patiënten waren de oorzaak, dat niet alle gevallen op deze wijze onderzocht werden. De volgende afwijkingen werden vastgesteld:

Enkelzijdige sinusitis (86)

1) 4 × een homolateraal wortel-granuloom.

Dubbelzijdige sinusitis (103)

1) 9 × een eenzijdig wortelgranuloom.
2) 2 × een wortelrest zonder röntgenologische ontstekingsverschijnselen.
3) 1 × een geretineerde dens caninus, zonder ontstekingsverschijnselen.

Anamnestische aanknopingspunten voor een odontogeen ontstaan, de traumatische inbegrepen, werden bij 5 patiënten gevonden. Vier van deze patiënten leden aan een enkelzijdige sinusitis. Bij 2 waren de klachten begonnen na een extractie van een homolaterale molaar. Bij één patiënt begonnen de klachten een half jaar na een homolaterale wortelkanaal-behandeling en de vierde patiënt gaf aan, dat zijn klachten waren begonnen met kiespijn. Van de dubbelzijdige gevallen was er maar één, die aangaf, dat de verschijnselen begonnen waren na dubbelzijdige extractie. Hoewel bij 4 enkelzijdige sinusitiden wortelgranulomen aan de zelfde kant werden gezien, hetgeen op een aetiologische samenhang zou kunnen wijzen, kwamen bij 9 dubbelzijdige gevallen eveneens éénzijdige granulomen voor, wat ongetwijfeld tegen een dergelijke samenhang pleit. Bovendien waren 9 van de totaal 13 sinusitiden met wortelgranulomen allergisch. *Afgezien van de drie traumatische gevallen na tandextractie kon slechts bij 5 patiënten de sinusitis met enige mate van waarschijnlijkheid odontogeen genoemd worden, dit is in 2,6 %.* Het verband met foetide sinusitis werd reeds besproken (blz. 42).

3. PRIMAIR CHRONISCHE RHINITIS

Wanneer men allergie en zeldzame oorzaken als tuberculose, lues, actinomycose en lepra buiten beschouwing laat, blijft als primair chronische rhinitis alleen over de atrophische vorm, waaronder de ozaena. Van onze patiënten leden vier aan een ozaena. Bij drie van hen werd Klebsiella ozaenae uit de neus gekweekt. Deze ozaena-patiënten hadden betrekkelijk weinig last van foetor en korstvorming. Bij alle vier waren duidelijk allergische aanknopingspunten te vinden. Men krijgt derhalve de indruk, dat een tegelijk bestaande neusallergie het verloop van een ozaena minder ernstig maakt en juist de typische ozaena-klachten vermindert. Meerdere observaties zullen deze indruk misschien kunnen bevestigen.

4. ADENOIDE VEGETATIES

Bij vrijwel alle kinderen met sinusitis werden adenoide vegetaties in wisselende grootte gevonden, evenals dit ook bij gezonde kinderen het geval is. Het is ons niet opgevallen, dat het adenoid bij kinderen met sinusitis gemiddeld groter is dan bij de anderen. Bovendien kan men bij het gelijktijdig vaststellen van een groot adenoid en een sinusitis evengoed veronderstellen, dat de sinusitis het adenoide weefsel in omvang doet toenemen. Het lijkt waarschijnlijk, dat een hypertrophisch of ontstoken adenoid alléén, zelden de oorzaak is van het chronisch worden van een sinusitis en dat er andere factoren aanwezig moeten zijn. Dit klemt temeer, daar wij geen duidelijke verbetering van purulente sinusitiden zagen, wanneer de gebruikelijke therapie met een adenotomie werd aangevuld.

5. WEERSTANDSVERMINDERENDE ZIEKTEN

De mogelijkheden zijn hier wel bijzonder groot. Het zullen in het algemeen chronische aandoeningen moeten zijn, waarvan men mag aannemen, dat zij aan het ontstaan van de sinusitis voorafgaan, zodat zich hier de moeilijkheid weer voordoet van het vaak symptoomloze begin en verloop van de sinusitis. Men zal zeer voorzichtig moeten zijn met het toeschrijven van een sinusitis aan dergelijke oorzaken. Afgezien van infecties der lagere luchtwegen en asthma bronchiale, waren er bij onze patiënten slechts twee, die wellicht aan dergelijke aandoeningen hun sinusitis te wijten hadden n.l. een met diabetes mellitus en een met een ernstige hartziekte. Een duidelijke anaemie werd bij de patiënten nimmer gezien.

6. INFECTIE VANUIT DE LAGERE LUCHTWEGEN

Sinds aangetoond werd, dat lipiodol na een bronchogram in de sinus maxillaris gehoest kan worden (VOTAW), moet met deze wijze van infectie zeker rekening gehouden worden. Of door het ophoesten van etterig sputum in een tevoren normale sinus een chronische sinusitis

kan ontstaan is weer een ander probleem. In ieder geval waren alle bronchiectasis-patiënten met sinusitis allergisch, hetgeen doet vermoeden, dat een eventuele bronchogene sinusitis ontstaat op bodem van een praedisponerende allergische toestand van het sinusslijmvlies. Op het probleem van de samenhang tussen sinusitis en bronchiectasis komen wij nog uitvoerig terug. Van 219 patiënten was, na een bewuste anamnese in deze richting, bekend of zij al of niet leden aan chronisch hoesten met opgeven van etterig sputum. Van 12 patiënten was bekend, dat zij aan bronchiectasis leden.

	Chronisch productief hoesten	Bronchiectasis
Allergische sinusitis (147)	38 (25,9 %)	12 (8,2 %)
Niet-allergische sinusitis (72)	9 (12,5 %)	—
Enkelzijdige sinusitis (96)	16 (16,7 %)	1 (1 %)
Dubbelzijdige sinusitis (123)	31 (25,2 %)	11 (8,9 %)

Van de negen patiënten met chronische bronchitis en niet-allergische sinusitis waren er acht, waarbij toch wel aanknopingspunten voor allergie aanwezig waren. Bij vier was de neus-eosinophilie dubieus positief, drie hadden allergie in de eigen anamnese en bij één patiënt waren talrijke huidreacties op inhalatie-allergenen positief.

Uiteindelijk was er dus van alle 59 patiënten met sinusitis en chronische productieve bronchitis of bronchiectasis slechts één, waarbij in het geheel niets gevonden werd, dat op allergie wees, terwijl er 8 niet voldeden aan de door ons gestelde criteria. Deze cijfers wijzen dus wel op een verband tussen chronische bronchus-infecties en sinusitis, maar dan via een allergisch substraat. *Uit deze observaties blijkt, dat een purulente bronchitis waarschijnlijk zelden of nooit een sinusitis veroorzaakt, tenzij een allergisch neusslijmvlies het chronisch worden van een anders tijdelijke infectie bevordert.*

7. SLECHTE HYGIENE

Dit zou indirekt door recidiverende ontstekingen en daardoor misschien irreversibel verdikt slijmvlies een chronisch worden van de sinusitis in de hand kunnen werken door drainage-belemmering. In deze tijd zal evenwel een werkelijk slechte hygiene betrekkelijk zelden voorkomen en bij onze patiënten hebben we niet de indruk gekregen, dat dit een belangrijke factor in het ontstaan van de sinusitis was. Wanneer er, gezien het sociaal milieu, sprake van zou kunnen zijn, dan is, dit in nog geen 5 % van onze gevallen. Een slechte hygiene is dus uit te sluiten als veel voorkomende oorzaak van het chronisch worden van een sinusitis.

8. EIGENSCHAPPEN VAN DE BACTERIE, DIE DE INFECTIE VEROORZAAKT

Deze mogelijkheid wordt in de literatuur geregeld geopperd, evenwel nooit bewezen (SKILLERN 1920, VAN ALYEA 1955). Als dit bij de niet-specifieke sinusitis een factor van belang zou zijn, zou het vooral moeten liggen aan de eigenschappen van de Haemophilus influenzae, die in deze reeks sinusitiden het meest frequent werd gevonden. In hoofdstuk IX menen we aannemelijk te kunnen maken, dat dit waarschijnlijk niet het geval is.

9. BACTERIËLE ALLERGIE

Het chronisch worden van een acute sinusinfectie zou ook veroorzaakt kunnen worden door het tot ontwikkeling komen van een allergie ten opzichte van bacteriën of bepaalde bacterieproducten tijdens het acute ontstekingsproces. Het is hier niet ter zake het probleem der bacteriële allergie uitvoerig te bespreken. Voor nadere informatie zij verwezen naar de publicaties van SALÈN (1950), ERIKSSON-LIHR (1950), BORDET (1950) en RAFFEL (1953, 1954, 1956).

Voor ons is van belang, dat men ook bij de allergie ten opzichte van bacteriën en bacterie-producten twee vormen moet onderscheiden n.l. het „immediate" type, zo genoemd vanwege de snelle huidreactie, en het „delayed" of tuberculine type, waarbij de huidreactie pas na uren ontstaat. Van deze laatste is de positieve reactie van von Pirquet het klassieke voorbeeld. Het „immediate" type zou dan aequivalent zijn met de inhalatie- en voedselallergie (atopie) bij de mens en met de anaphylaxie in het dierexperiment. Hierbij vindt men gewoonlijk eosinophilie, zijn de reagerende antilichamen passief overdraagbaar, is bij de mens vaak een speciale constitutie aanwezig, vindt men binnen een half uur na het inbrengen van het allergeen in de huid een reactie ontstaan, en wordt in het algemeen een therapeutisch effect van antihistaminica gezien.

Het lijkt ons zeer onwaarschijnlijk, dat bacteriële allergie van het „immediate" type van groot belang is voor het chronisch worden van een sinusitis want:

a. Er is weinig reden om aan te nemen, dat een individu met een allergische constitutie gemakkelijker gesensibiliseerd raakt voor pathogene of potentieel pathogene bacteriën dan voor de niet-pathogene flora van neus of nasopharynx, die immers veel langduriger contact heeft met het neusslijmvlies. Toch worden vrijwel steeds juist de pathogene bacteriën uit de sinusinhoud gekweekt.

b. Bij anti-allergische therapie, b.v. door eliminatie van het allergeen, zonder gebruik van bacteriële vaccins of andere antibacteriële therapie, ziet men in het algemeen het aantal chronische sinusinfecties sterk verminderen.

c. Wanneer bacteriële allergie van primair belang zou zijn, dan is het niet te verklaren, waarom sinusitis zo vaak gevonden wordt

bij patiënten met een allergie voor langdurig inwerkende allergenen, zoals huisstof, en zo zelden bij zuivere hooikoortspatiënten, die toch geacht moeten worden dezelfde constitutie te bezitten.

d. Het percentage positieve huidreacties van het „immediate" type op bacterie-extracten was bij onze patiënten betrekkelijk laag en zeker niet hoger dan bij normalen.

e. Hoewel bij ruim 50 % van de patiënten een eosinophilie in het neussecreet gevonden werd, was het aantal cellen meestal niet zo groot als men bij neusallergie zonder gesuperponeerde infectie pleegt te zien. Hetzelfde geldt wel voor de bloed-eosinophilie. Men krijgt dus de indruk dat de infectie het aantal eosinophielen in het neusslijm vermindert. Dit wijst erop, dat in de meeste gevallen geen bacteriële allergie van het „immediate" type in het spel kan zijn. Bovendien zou men dan verwachten dat het aantal eosinophiele cellen in het secreet groter is naarmate er meer bacteriën in het preparaat voorkomen. Dit is juist niet het geval. Zoals de volgende tabel weergeeft, bestaat er een omgekeerde correlatie tussen het aantal eosinophielen en het aantal bacteriën, die schattenderwijze in het neussecreet bepaald werden. Dit onderzoek werd verricht bij 325 preparaten van 225 sinusitis-patiënten.

TABEL 26. VERGELIJKING TUSSEN DE MATE VAN EOSINOPHILIE EN AANTAL BACTERIËN IN HET NEUSSECREET VAN 225 SINUSITIS-PATIËNTEN

Table 26. Comparison between the degree of eosinophilia and number of bacteria in the nasal secretion of 255 sinusitis-patients

		Bacteriën			
		—	+	++	+++
Eosinoph.	—	30 %	20 %	10 %	5 %
	+	15 %	7 %	2 %	
	++	7 %	2 %	1 %	
	+++	2 %	0 %		

Hoewel dit onderzoek neussecreet betreft, mag men het resultaat ook toepassen op de sinusinhoud. Immers het is bekend, dat bij sinusitis neus- en sinusflora vrijwel steeds gelijk zijn. Bovendien is de eosinophilie van neus- en sinussecreet in grote lijnen hetzelfde. Verder zijn neus en kaakholte met hetzelfde type slijmvlies bekleed en zijn zij geëxponeerd aan dezelfde allergenen.

Toch zijn er onderzoekers, die menen, dat bacteriële allergie een belangrijke oorzakelijke factor is bij de sinusitis (GROVE en FARRIOR 1940, BLATT en NANTZ 1950, SILCOX 1952, DAVISON 1953). Argumenten hiervoor zouden zijn de frequente positieve huidreacties op bacterie-extracten en de goede resultaten met bacteriële vaccintherapie. Het eerste argument heeft vrijwel geen waarde door het

steeds ontbreken van controle-groepen. Het tweede argument is in dit verband waardeloos, omdat het in feite alleen maar wil zeggen, dat men met een bacteriële infectie te doen heeft. Vaccintherapie kan immers in principe bij iedere infectie, afgezien dus van al of niet aanwezige allergie, de weerstand van het organisme verhogen en aldus therapeutisch werkzaam zijn.

Bacteriële allergie van het „delayed" type zal vermoedelijk, zoals bij de meeste infecties (Raffel 1953), ook bij de sinusitis wel voorkomen. Het is dan echter waarschijnlijk, dat dit type bacteriële allergie zowel bij de acute sinusitis als bij de chronische vorm in een bepaalde phase der ontsteking optreedt. Het kan in dat geval dus geen op zich zelf voldoende verklaring zijn voor het chronisch worden van een acute sinusinfectie.

Andere argumenten tegen een primair oorzakelijke betekenis van dit type bacteriële allergie bij sinusitis zijn ons inziens de volgende: *a.* Bij dit type ziet men geen duidelijke eosinophilie (Laporte 1934, Cameron 1935, Gill 1949, Gell en Hinde 1951, Fisher 1954). Bovendien toont het geen correlatie met andere allergische ziekten, positieve familie-anamnese en positieve huidreacties op andere allergenen. Dit zijn nu juist belangrijke criteria voor allergie van het „immediate" type, die bij onze patiënten in significant hoge percentages werden aangetroffen. *b.* Antihistaminica schijnen geen invloed te hebben op het „delayed" type (Raffel 1953). Daarentegen menen wij bij sinusitis regelmatig een gunstige invloed van deze middelen te hebben waargenomen.

Het secundair optreden van bacteriële allergie, dus nadat de ontsteking reeds door niet-bacteriële allergie chronisch is geworden moet, zij het als theoretische mogelijkheid, volledigheidshalve genoemd worden. Er is echter geen reden om aan te nemen, dat deze inderdaad voorkomt bij sinusitis. Zou dit echter wel het geval zijn, dan blijft ons betoog betreffende het primaire belang van een niet-bacteriële allergie bij het chronisch worden van een sinusitis dezelfde waarde behouden.

Hoewel een bewijs alsnog ontbreekt, lijkt het op grond van de huidige kennis en ervaring niet waarschijnlijk, dat bacteriële allergie, van welk type ook, van primair belang is bij het ontstaan van een chronische sinusitis. Cameron (1935), Pepys en Duveen (1951) e.a. komen tot dezelfde conclusie.

Dit hoofdstuk resumerend blijkt het dus, dat buiten inhalatie-allergie van het neus- en sinusslijmvlies geen voor chronische ontsteking praedisponerende factoren van belang bij sinusitis aangetoond kunnen worden.

HOOFDSTUK VII

ALLERGIE ALS PRAEDISPONERENDE FACTOR VOOR HET CHRONISCH WORDEN VAN EEN BACTERIËLE ONTSTEKING DER NEUSBIJHOLTEN

Op grond van de door allergie teweeggebrachte veranderingen in de normale anatomie, histologie en physiologie van de neus kan het zeer goed verklaard worden, dat bij neusallergie een verhoogde kans op het ontstaan van een chronische sinusitis bestaat. Deze veranderingen worden in volgorde van belangrijkheid besproken.

1. OEDEEM

Zwelling van het neus- en sinusslijmvlies is een van de belangrijkste macroscopische verschijnselen, die men bij een allergische rhinitis kan waarnemen. Histologisch blijkt deze vooral veroorzaakt te worden door weefseloedeem, in mindere mate ook door de hyperaemie. Bij kortdurende inwerking van het allergeen is dit oedeem reversibel (Kline en Young 1935). Hoe sterk de slijmvlieszwelling bij neusallergie kan zijn blijkt het duidelijkst in de sinus maxillaris, waarvan het papier-dunne slijmvlies (0,1 mm) bij een allergische aanval de hele holte kan opvullen, wat neerkomt op een 200 tot 300 maal toenemen in dikte.

Het is dus duidelijk, dat het voor drainage toch al ongunstig hoog liggende ostium van de sinus maxillaris door allergisch slijmvlies snel en volledig afgesloten kan geraken. Hierdoor wordt de sinus een cavité close en blijft dit in meerdere of mindere mate bij chronisch inwerken van het allergeen. Bij kinderen zal dit nog eerder gebeuren, daar hier het ostium relatief nog kleiner is dan bij volwassenen (Eggston en Wolff 1947). Dat het allergeen het ostium en eventueel ook de sinus bij de neus-ademhaling kan bereiken blijkt uit de onderzoekingen van O'Malley (1935), Kerekes (1935), van Dishoeck (1936), Proetz (1953) e.a. over de luchtstromingen bij in- en uitademing en over de respiratoire drukschommelingen in de sinus maxillares. De afsluiting van het ostium van de sinus maxillaris door zwelling van allergisch neusslijmvlies lijkt ons de belangrijkste factor bij het chronisch worden van een sinusitis.

2. VERANDERINGEN IN DE VISCOSITEIT VAN HET NEUSSECREET

Het secreet van allergisch neusslijmvlies is dunner en minder visceus dan normaal. Dit komt omdat zich exsudaat mengt bij het oor-

spronkelijk muceuze product der slijmkliertjes, zoals Ingelstedt en Ivstam (1949) met fluorescentie-proeven konden aantonen. In dit waterige secreet vinden de fijne trilharen niet genoeg weerstand om het met voldoende snelheid te kunnen voortbewegen (Tremble 1953). Een ander gevolg van het afscheiden door het neusslijmvlies van meer en waterig secreet is het vele neus snuiten van de patiënt. Wanneer hij dit verkeerd (persend) doet, hetgeen meestal het geval is, dan is de kans groot, dat er bacteriën in de slecht gedraineerde sinus terecht komen, waardoor bij voldoende pathogeniteit der bacteriën een chronische sinusitis kan ontstaan.

3. metaplasie van het epitheel

Bij een langdurig bestaande allergie van het neusslijmvlies kan het normale trilhaardragende epitheel veranderen in meerlagig plaveiepitheel (Undritz 1926, Shea 1947, Stewart en Kawa 1954). Deze metaplasie gaat gepaard met verlies van de trilharen. Onderzoekingen van Hilding (1932), Proetz (1934) e.a. hebben aangetoond, dat deze trilharen een zeer actief aandeel hebben in de bescherming van de neus en haar bijholten tegen bacteriële infecties. Het ligt dus voor de hand dat metaplasie het ontstaan van een chronische ontsteking van de kaakholte bevordert.

4. alkalisch worden van het neussecreet

Het staat vast, dat bij een allergische rhinitis de Ph van het neussecreet van licht zuur omslaat naar licht alkalisch (Fabricant 1941). De oorzaak is niet goed bekend, maar het gevolg is vermoedelijk een minder goede werking van het bactericide lysozym, dat als enzym zeer gevoelig is voor veranderingen in de H-ionen concentratie. Dit door Fleming ontdekte enzym werkt n.l. optimaal in licht zuur milieu.

Het is dus duidelijk, dat allergie door de genoemde veranderingen het delicate afweermechanisme van de neus grondig in de war kan sturen. Het hoge gehalte aan bacteriën der ingeademde lucht (St. Clair Thomson en Hewlett 1896), vooral in besloten ruimten (Ficker 1896), en het voortdurend in de nasopharynx aanwezig zijn van potentieel pathogene micro-organismen vormen al een permanente bedreiging van normaal neus- en sinusslijmvlies. Wanneer dit slijmvlies van zijn belangrijkste afweermiddelen beroofd is, zal dus een chronische ontsteking gemakkelijk kunnen optreden.

Op grond van deze feiten en overwegingen mag men aannemen, dat allergisch neusslijmvlies praedisponeert tot het chronisch worden van een sinusitis.

Het relatief weinig voorkomen van chronische ontstekingen van de sinus frontales en sphenoidales, vergeleken met de frequentie van de sinusitis maxillaris, staat in direkt verband met de hierboven aangetoonde betekenis van door allergie veroorzaakte slijmvliesveranderingen. In de literatuur worden steeds twee verklaringen gegeven

voor het zoveel meer voorkomen van de sinusitis maxillaris en wel de ongunstige ligging van het ostium en de mogelijkheid van odontogene infectie.

Het aantal odontogeen tot stand gekomen chronische sinusinfecties is te gering om ook maar enigszins de relatief grote frequentie van de sinusitis maxillaris te verklaren. Van veel groter belang is de ongunstige ligging van het ostium, dat niet zoals bij de sinus frontalis het laagste gedeelte van de holte draineert, maar hoog in de mediale wand van de sinus gelegen is. Bovendien mondt de ductus nasofrontalis veel hoger in de middelste neusgang uit, waardoor het grotendeels buiten de luchtstromingen ligt en daardoor minder in contact komt met geïnhaleerde allergenen dan het ostium van de sinus maxillaris. De ductus zal dus niet zo gauw door allergische slijmvlieszwelling afgesloten raken.

De ductus nasofrontalis is gemiddeld 1 tot 1.5 cm lang en heeft een diameter van 2 tot 4 mm (Alexandre 1934). De drukschommelingen bij in- en uitademing zijn in de voorhoofdsholten veel geringer dan in de kaakholten (Carco 1935).

Al deze bijzonderheden brengen met zich mee, dat bacteriën niet, of alleen bij duiken en heftig snuiten, in de sinus frontalis terecht komen. Ook de allergenen in de ingeademde lucht dringen gemakkelijker door in de sinus maxillaris dan in de sinus frontalis, hetgeen overeenkomt met de ervaring, dat bij patiënten met neusallergie röntgenologisch en klinisch veel minder afwijkingen in de sinus frontalis dan in de sinus maxillaris gevonden worden.

Sinusitis sphenoidalis is eveneens een veel zeldzamere aandoening dan sinusitis maxillaris, hetgeen ongedwongen verklaard kan worden door het feit, dat macroscopische allergische slijmvliesveranderingen in de omgeving van de ostia van de sinus sphenoidales zelden gezien worden. Dit komt misschien omdat de ingeademde lucht bij het bereiken van de nasopharynx al voor een belangrijk deel van de allergenen is gezuiverd. Dit lijkt ons de enige verklaring, daar bij de sinus sphenoidales de ostia even ongunstig liggen als bij de sinus maxillares.

Door de allergische slijmvliesveranderingen als substraat van sinusitis maxillaris te beschouwen kan men, beter dan tot nu toe mogelijk was, de grotere frequentie van sinusitis maxillaris, vergeleken bij de ontstekingen van de andere bijholten, verklaren.

HOOFDSTUK VIII

HISTOPATHOLOGISCH ONDERZOEK VAN HET SLIJMVLIES UIT 26 GEOPEREERDE KAAKHOLTEN

Het ligt voor de hand om na te gaan, in hoeverre het histopathologisch beeld van de beschikbare proefexcisies overeen komt met onze opvatting, dat allergie het substraat vormt van de meeste chronische etterige kaakholte-ontstekingen. Het viel Uffenorde (1915) reeds op, dat 7 van de 12 patiënten met sinusitis, waarbij hij in de preparaten een sterk weefseloedeem vond, aan asthma bronchiale leden. Semenov (1938) beschreef het histopathologisch onderzoek van slijmvlies uit geopereerde kaakholten van 500 sinusitis patiënten en vond in 52,4 % een weefsel-eosinophilie. Op grond hiervan meende hij, dat allergie in de pathogenese van sinusitis een belangrijke factor moet zijn. Van de 500 sinusitiden waren 360 purulent en hiervan had 50 % een weefsel-eosinophilie.

Daarentegen zagen Heerup en Kettel (1937) wel regelmatig eosinophiele cellen in chronisch ontstoken sinusslijmvlies, maar vonden geen samenhang met allergische toestanden. Müller (1938) vermeldt eveneens het voorkomen van eosinophielen in het weefsel bij sinusitis zonder er een bepaalde betekenis aan te hechten.

De pogingen om op patholoog-anatomische grondslag tot een indeling der sinusitiden te komen zijn even talrijk als weinig overtuigend. (Zuckerkandl 1893, Uffenorde 1915, Manasse 1923, Spielberg 1934, Tilley 1935, Andersen 1943, Larroudé 1949 e.a.). De vormen, waarin men de sinusitiden indeelt, lijken meer phasen van eenzelfde type ontsteking te zijn. Von Eickhoff (1954) wijst op de moeilijkheid, zo niet onmogelijkheid, de sinusitiden op grond van het weefselbeeld in te delen.

Merkwaardig is dat bij de meeste indelingen de specifieke ontstekingen ontbreken. De reden, al is het een slechte, is waarschijnlijk, dat deze zeldzaam zijn. Zo kon b.v. Montreuil (1955) slechts 17 gevallen van door schimmels veroorzaakte sinusitis in de literatuur vinden. Gibson en Prain (1954) vonden tot 1938 slechts enige tientallen gevallen van tuberculeuze sinusitis in de literatuur beschreven.

Het normaal sinusslijmvlies bestaat uit meerrijïg trilhaardragend cylindrisch epitheel en een tunica propria van delicate structuur, tesamen ongeveer 0,1 mm dik. In het epitheel komen in wisselende mate bekercellen voor, soms in groepjes verenigd. Volgens Latta en Schall (1934) kunnen deze uit de trilhaardragende cellen ontstaan. Het epitheel rust op de structuurloze basaalmembraan. De

tunica propria bestaat uit bindweefsel met capillaire netwerken direkt onder het epitheel, dicht bij het periost en om de slijmklieren. Het weefsel is in geringe mate geïnfiltreerd met lymphocyten en neutrophiele granulocyten. Lymphefollikels worden af en toe aangetroffen. De gemengde sero-mucineuze klieren komen vaak groepsgewijs voor. Elastische vezels worden buiten de vaatwanden bijna niet gezien. Voor een uitvoerige beschrijving zij verwezen naar de publicaties van Latta en Schall (1934) en Heerup en Kettel (1937).

Het door ons onderzochte slijmvlies uit enige normale kaakholten vertoonde dit zelfde beeld en met name slechts sporadische fijne subepitheliale kluwentjes van elastische vezels.

Behalve de weefseleosinophilie zijn er geen karakteristieke histopathologische verschijnselen in het chronisch allergisch ontstoken sinusslijmvlies (Bohrod 1954). Wel werden metaplasie, toename van de bekercellen, verdikking der basaalmembraan, oedeem en mononucleaire infiltratie regelmatig waargenomen (Hansel 1929). Dit zijn evenwel veranderingen, die ook door onspecifieke chronische ontsteking veroorzaakt kunnen worden. Het is te verwachten, dat deze verschijnselen in ons materiaal in meerdere of mindere mate gevonden zullen worden. De gesuperponeerde infectie kan evenwel een, nog niet bekende, invloed hierop uitoefenen.

De techniek van het onderzoek was als volgt: het weefsel werd direkt na de proefexcisie in 4 % neutrale formaline gefixeerd. Daarna werd het in paraffine ingesloten en in coupes van 5 tot 10 μ gesneden. Alle preparaten werden gekleurd met haematoxyline-eosine en volgens Weigert op elastine. Ter betere herkenning van de eosinophielen werd de kleuring van Lendrum (1944) gebruikt. Ter bestudering van de bacteriën in het weefsel werden de preparaten met methyleenblauw gekleurd. Daar Haemophilus influenzae vaak uit de sinusinhoud gekweekt werd, was het van groot belang ook in het weefsel naar deze bacterie te zoeken. Het is vaak bijzonder moeilijk om deze kleine Gram-negatieve staafjes te herkennen. Daarom werd bovendien de volgens Mc.Callum (1919) gewijzigde Gram-kleuring op de preparaten toegepast. De methyleenblauwkleuring is in dit verband van belang, daar hierdoor de bij Haemophilus voorkomende bipolaire kleuring ontstaat.

Bij dit zo moeilijke onderzoek naar Haemophilus in het weefsel werd de definitieve interpretatie overgelaten aan dr. Hers, die ons met zijn grote kennis en ervaring op dit gebied behulpzaam was. De beoordeling van de overige preparaten geschiedde steeds in nauwe samenwerking met de heer van Wijhe.

Alvorens tot de bespreking van onze waarnemingen over te gaan, is het van belang er op te wijzen, dat steeds betrekkelijk kleine weefselstukjes werden onderzocht, die wellicht niet representatief voor het totale beeld zijn. Bovendien betreft dit onderzoek een door de indicatie

tot operatie geselecteerde groep patiënten, waaronder een systeemaandoening als allergie in vele gevallen te verwachten is. Men dient tenslotte te bedenken dat één proefexcisie slechts een bepaalde phase in het verloop der sinusitis weergeeft.

Van de 26 preparaten waren er 21 afkomstig van klinisch allergische sinusitiden.

Veranderingen van het epitheel kwamen betrekkelijk zelden in onze preparaten voor. Bekercellen waren wel meestal aanwezig, maar in mindere mate dan in normaal sinusslijmvlies. Metaplasie (fig. 4) werd 4 maal gezien. Het betrof steeds een foetide sinusitis, waarvan er 5 in dit materiaal vertegenwoordigd waren. Bij statistische berekening bleek dit voorkomen van metaplasie bij foetide sinusitis een significant verschijnsel. Mulder en Hers (1955) vonden eenzelfde samenhang tussen metaplasie van bronchusepitheel en foetide bronchitis. Zij opperen de mogelijkheid, dat de metaplasie primair is en een gunstig milieu schept voor de rottingsbacteriën uit mond en nasopharynx.

De basaalmembraan was 12 maal in meerdere of mindere mate verdikt, waarbij het opviel, dat deze verdikking plaatselijk vaak correleerde met metaplasie of desquamatie van het epitheel. Desquamatie van het epitheel is nogal eens als frequent verschijnsel beschreven, maar in onze preparaten was het waarschijnlijk meestal een artefact. Slechts 4 maal was dit mogelijk niet het geval.

In de tunica propria was het beeld vrij monotoon, en werd meestal beheerst door oedeem, mononucleair infiltraat en eosinophilie. Oedeem werd 18 maal gezien, waarvan 7 maal in sterke mate. Het was vooral sub-epitheliaal gelocaliseerd. Het cellige infiltraat bleek wisselend in sterkte maar constant in samenstelling. Het bestond overwegend uit mononucleaire leucocyten, waaronder veel plasmacellen. In het epitheel werden vaak migrerende leucocyten gezien. Dit waren steeds polynucleaire granulocyten, waaronder regelmatig eosinophielen. Lymphe-follikels werden in de helft der preparaten gevonden zonder enig verband met andere verschijnselen.

Fibrosis werd 8 maal gezien en ging niet of in geringe mate met oedeem gepaard. Elastine kon in 7 preparaten niet gevonden worden. In de overige kwam het spaarzaam voor, steeds in de vorm van kleine sub-epitheliale kluwentjes, die ook in de normale controle preparaten aangetroffen werden. De soms sterk uitgezette slijmklieren waren in enige coupes zeer talrijk.

Eosinophilie van het weefsel werd in 19 preparaten, dus in ongeveer 75 %, gezien. Drie van deze preparaten waren afkomstig van sinusitiden, die klinisch niet tot de allergische gevallen gerekend werden. Op grond van deze weefseleosinophilie zijn ze achteraf toch als allergisch te beschouwen. De normen voor weefsel-eosinophilie zijn niet goed vast te stellen, daar het aantal eosinophiele cellen steeds gewaar-

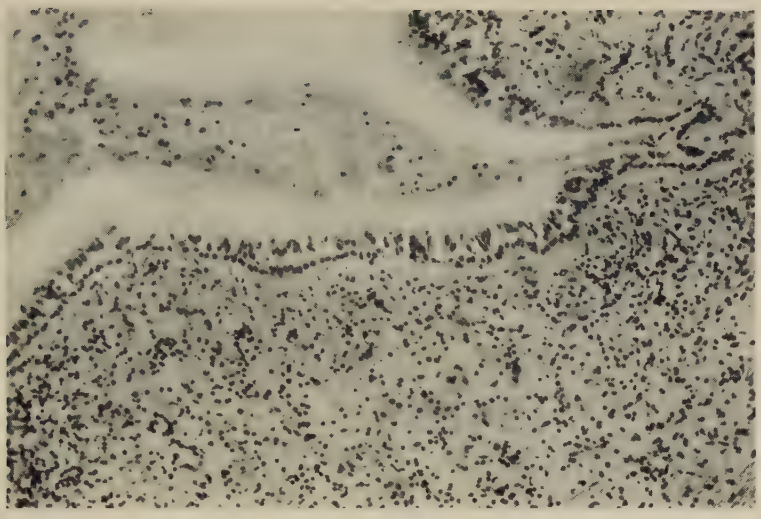

Fig. 3

Sinusslijmvlies van patiënt met chronische etterige sinusitis maxillaris, niet foetide. Dissociatie van het trilhaarepitheel, verdikking van de basaalmembraan, oedeem en intensieve rondcellige infiltratie van de tunica propria. Vergr. 100 ×, haematoxyline-eosine kleuring.

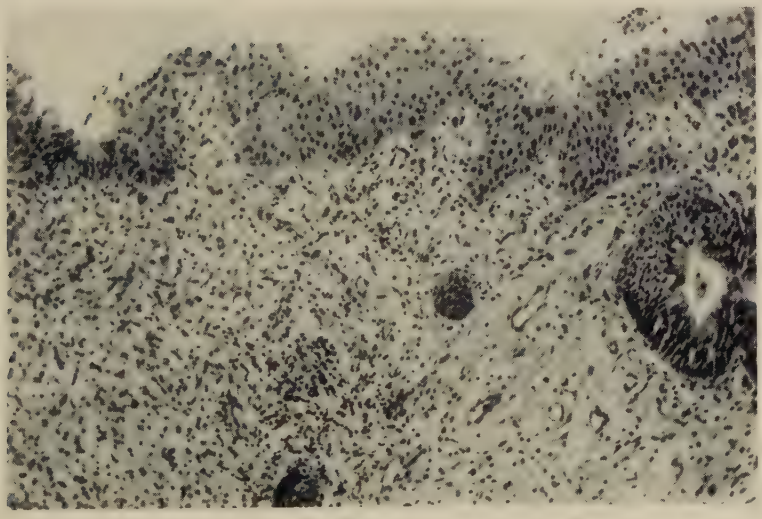

Fig. 4

Sinusslijmvlies van patiënt met chronische etterige foetide kaakholte-ontsteking. Metaplasie van het epitheel, hyperaemie en rondcellige infiltratie van de tunica propria. Vergr. 100 ×, haematoxyline-eosine kleuring.

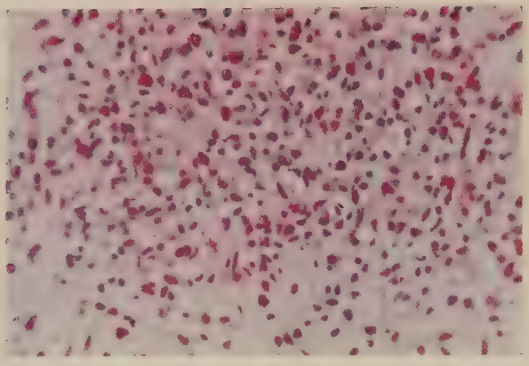

Fig. 5

Sterke weefsel-eosinophilie in het sinusslijmvlies van patiënt met chronische etterige kaakholte-ontsteking. De rest van het infiltraat bestaat grotendeels uit plasmacellen en lymphocyten. Vergr. 400 ×, kleuring vlgs. Lendrum.

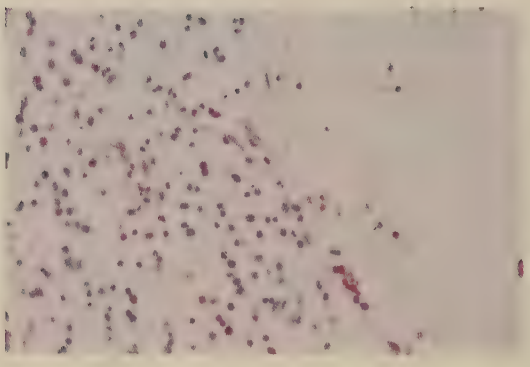

Fig. 6

Sinusslijmvlies van patiënt met chronische etterige kaakholte-ontsteking. Overlangs getroffen capillair, waarin 4 eosinophiele leucocyten. In dit gezichtsveld geen weefsel-eosinophilie. Vergr. 240 ×, kleuring vlgs. Lendrum.

deerd moet worden in verband met de rest van het infiltraat. In dit onderzoek wordt van een eosinophilie gesproken, wanneer plaatselijk meer dan 5 tot 10 % eosinophiele cellen waren. Dit werd steeds schattenderwijze bepaald. Het exact uitdrukken in percentages heeft weinig zin om de zelfde reden, die reeds bij de bepaling der secreet-eosinophilie ter sprake kwam. Het vinden van meerdere groepjes van 4 of meer cellen wordt eveneens als pathologisch beschouwd. In normaal slijmvlies worden slechts enkele sporadische eos. leuc. gevonden.

Een sterke eosinophilie, waarbij meer dan de helft der leucocyten uit eosinophielen bestond, werd 6 maal gezien. Fig. 5 geeft hier een voorbeeld van. De sterkte van het oedeem correleerde met de mate van eosinophilie. Steeds bevonden zich de eosinophielen in het subepitheliale weefsel, vaak ook tussen de epitheelcellen en een enkele maal in het lumen (fig. 6) en de wand van een capillair. In alle gevallen ging de weefsel-eosinophilie gepaard met een secreet-eosinophilie.

De bacteriekleuringen brachten enige belangrijke feiten aan het licht. In de 19 preparaten, die voor beoordeling geschikt waren, werden steeds kleine, vaak bipolair gekleurde, Gram-negatieve staafjes gevonden. Het meest talrijk waren ze in de 9 gevallen, waarbij tevoren uit de pus Haemophilus influenzae gekweekt werd. Deze staafjes waren in alle gevallen zeer waarschijnlijk Haemophilus-bacteriën. Ze werden steeds aangetroffen in en direkt onder de basaalmembraan, soms tussen de epitheelcellen en sporadisch in een leucocyt.

De in 5 gevallen gekweekte pneumococcen werden in 3 preparaten teruggevonden, steeds in zeer klein aantal. Twee maal waren, in overeenstemming met de kweek, streptococcen en staphylococcen in het weefsel aantoonbaar. In 2 van de 5 preparaten van foetide sinusitiden werden behalve Haemophilus, Gram-positieve coccen en staafjes gevonden.

Uit dit histopathologisch onderzoek kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

a. Het hoge percentage preparaten met eosinophilie ondersteunt onze opvatting over de betekenis van allergie in de pathogenese der sinusitis.

b. Er bestaat een significante correlatie tussen metaplasie en foetide sinusitis.

c. Het is zeer waarschijnlijk, dat de Haemophilus influenzae in een veel groter percentage van de sinusitiden voorkomt dan op grond van de kweekresultaten aangenomen wordt.

HOOFDSTUK IX

ONDERZOEK NAAR DE BACTERIËLE FLORA BIJ 215 CHRONISCHE ETTERIGE KAAKHOLTE-ONTSTEKINGEN

Ter verkrijging van een inzicht in de betekenis van de bacteriën, die bij sinusitis uit het etterige exsudaat geïsoleerd worden, is het noodzakelijk op de hoogte te zijn van de normale flora in neus en nasopharynx en haar eventuele pathogene eigenschappen. Dit vereist uitgebreide onderzoekingen, daar in de hogere luchtwegen bovendien een steeds veranderende passagère flora voorkomt, afhankelijk van de bacteriën, die zich op een gegeven moment in de lucht bevinden (Neuberger 1951).

Uit de publicaties van Shibley c.s. (1926), Noble en Brainard (1932), Topley en Wilson (1945), Björkwall (1950) en Taunay en Souza Dias (1952) blijkt, dat de normale neus-flora bestaat uit de Staphylococcus albus en diphtheroide bacteriën. Deze zijn niet pathogeen. Regelmatig passerende bacteriën zijn Haemophilus influenzae en pneumococcen. Deze zijn potentieel pathogeen. Alle onderzoekers zijn het er over eens dat streptococcen zelden in de gezonde neus voorkomen.

De flora van de nasopharynx verschilt belangrijk met die van de neus. Uit gegevens ontleend aan het handboek van Topley en Wilson (1945) en uit onderzoekingen van Mulder (1932) en Straker c.s. (1939) blijkt, dat Neisseria catarrhalis, Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae en pneumococcen tot de normale flora van de nasopharynx gerekend moeten worden. Over de anaerobe bacteriën in de nasopharynx is niet voldoende bekend om een indruk van haar betekenis te krijgen.

Haemolytische streptococcen werden door de verschillende onderzoekers uit de normale nasopharynx gekweekt in 5—15 %.

Over het al of niet aanwezig zijn van bacteriën in de gezonde sinus maxillaris is weinig bekend. Calamida en Bertarelli (1902) vonden bij 12 obducties alle bijholten steriel. Jenssen (1933) daarentegen vond bij obducties de helft van 40 kaakholten geïnfecteerd. Belangrijker is het onderzoek van Björkwall (1950), die 54 klinisch en röntgenologisch normale kaakholten met steriele techniek puncteerde en het spoelvocht steeds steriel vond. Uit deze observaties mag men concluderen, dat de normale kaakholte tijdens het leven meestal, zo niet altijd, steriel is.

Alvorens de resultaten van het bacteriologisch onderzoek bij onze

sinusitis-patiënten te bespreken volgt een overzicht van vroegere publicaties. Alleen de frequent gevonden bacteriën worden vermeld.

	Aantal	Streptoc.	Staphyloc.	Pneumoc.	Haem. infl.
Kistner (1931)	400	94,5 %			gering
Semenov (1938)	500	94,5 %	70 %		gering
Grove en Farrior (1940)	200	22,0 %	60 %	14 %	2 %
Sparrevohn en Buch (1946)	272	20,0 %	4 %	14 %	7 %
Urdal en Berdal (1949)	81	6,0 %	—	40 %	31 %
Björkwall (1950)	96	38,0 %	8 %	31 %	4 %
Taunay en Souza Dias (1952)	45	12,0 %	40 %	15 %	20 %
Uthgenannt en Klose (1955)	128	25,0 %	14 %	3 %	—

Uit dit overzicht blijkt de onmogelijkheid om uit het werk van vroegere onderzoekers af te leiden, welke bacteriën het meest frequent bij sinusitis voorkomen. Dit is ongetwijfeld voor een deel toe te schrijven aan de verschillen in de wijze, waarop het materiaal verkregen werd en in de techniek van het kweken. Ook is het mogelijk dat de flora sinds de uitgebreide toepassing van chemo-therapeutica is veranderd, hetgeen het opvallende verschil in de percentages streptococcen, die vóór en na 1940 werden gevonden, zou kunnen verklaren. De pathogeniteit van de Haemophilus influenzae wordt sinds de onderzoekingen van Mulder (1932, 1937, 1940, 1949, 1952, 1953) bij de etterige chronische bronchitis tegenwoordig algemeen aanvaard (Oswald 1954, Hallo 1954, May 1954, Lloyd 1955, Knox e.a. 1955, Allibone e.a. 1956).

1. bacteriologische bevindingen bij 215 sinusitiden

Het materiaal werd verkregen door kaakpunctie, waarna ± 5 cc. van een steriele buffer-oplossing in de holte werd gebracht en meteen in de spuit werd teruggezogen. Aangezien in de neus bij sinusitis meestal dezelfde bacteriën worden gevonden als in de sinus-inhoud (Björkwall 1950) werd er van afgezien de onderste neusgang vooraf te desinfecteren. Het materiaal werd gekweekt: 1. op een bloedagarplaat; 2. op een Levinthal-agarplaat; 3. in 2 bloedagarbuizen; 4. in 2 Levinthal-agarbuizen; 5. in een of twee buizen met plasma-(serum-) bouillon met een kleine hoeveelheid erythrocyten. De Levinthal-agar bevat de voor groei van Haemophilus influenzae onmisbare X-factor (haematine uit verhit bloed) en V-factor (dehydrogenase uit bakkersgist bereid).

Gekapselde haemophilus-stammen werden steeds getypeerd. Het betreft de 6 serologische typen van Pittman, aangegeven met de

letters a, b, c, enz. Van gekweekte pneumococcen werd in bijna alle gevallen het type bepaald. Bij foetide ontstekingen werd meestal ook anaeroob gekweekt. Van het te kweken materiaal werden vrijwel steeds Gram-preparaten gemaakt. Het resultaat van dit onderzoek was als volgt:

TABEL 27. GEKWEEKTE BACTERIËN UIT DE SINUSINHOUD VAN 215 PATIËNTEN MET SINUSITIS

Table 27. Bacteria cultivated in 215 cases of sinusitis

	Totaal	Zuivere kweek	Gram-preparaat in overeenstemming met de kweek
Pneumococcus-groep	105 (48,8 %)	14,4 %	54,3 %
Haemophilus infl.	101 (46,9 %)	11,7 %	63,4 %
Neisseria catarrhalis	31 (14,4 %)	1,4 %	19,4 %
Staph. aur. haem. coag. +	28 (13,0 %)	4,1 %	47,9 %
Streptoc. viridans	27 (12,6 %)	2,1 %	41,0 %
Streptococcus haem.	12 (5,6 %)	2,8 %	
B. Coliforme	11 (5,1 %)	0,8 %	18,2 %
Diphtheroide bacteriën	6 (2,8 %)	0,4 %	16,6 %
Klebsiella ozaenae	2 (0,8 %)	idem	50,0 %
Proteus vulgaris	1 (0,4 %)	idem	
Negatieve kweek	17 (7,9 %)		

Uit deze tabel blijkt dat vooral Haemophilus, pneumococcen, streptococcen en Staphylococcus aureus voorkomen in het etterige exsudaat van een chronisch ontstoken kaakholte. Opmerkelijk is het hoge percentage Haemophilus dat in de pus werd gevonden. Deze bacterie werd in bijna de helft van de gevallen gekweekt. Dit is belangrijk meer dan in de betreffende publicaties tot nu toe werd vermeld. De als niet-pathogeen beschouwde neisseriae, diphtheroide en coliforme bacteriën werden in ongeveer 20 % aangetroffen. De geringe pathogene betekenis van deze micro-organismen blijkt ook duidelijk uit het zelden geïsoleerd voorkomen en uit het geringe percentage waarin het Gram-preparaat met de kweek correleerde.

Pneumococcen werden in 1/3 van hun totale frequentie als enige bacterie gekweekt. De meest voorkomende typen waren: 10 maal type 17, 8 maal type 6, 9 en 19, 7 maal type 7 en 6 maal type 3, 11 en 29.

De facultatief anaerobe Haemophilus groeit niet altijd op de Levinthalbodem en is bij schaars voorkomen ook in het Gram-preparaat vaak niet te herkennen, zelfs niet door een geoefend onderzoeker. Daar bovendien in onze gevallen meestal slechts eenmaal een bacterio-

logisch onderzoek werd verricht, is het te verwachten dat Haemophilus in een groter percentage van de sinusinfecties voorkomt dan in dit materiaal gevonden werd. Het reeds besproken resultaat (blz. 59) van het onderzoek naar bacteriën in de weefsels der proefexcisies heeft dit al in beperkte mate waarschijnlijk gemaakt. Bovendien werden 5 maal bij negatieve kweek in het Gram-preparaat kleine Gram-negatieve staafjes, morphologisch gelijk aan Haemophilus, gevonden. Evenals dit bij het sputumonderzoek het geval is, mag men ook hier aannemen, dat deze staafjes Haemophilus-bacteriën zijn. Alleen de Pasteurella is er niet van te onderscheiden en deze bacterie is nog nooit bij een sinusitis gekweekt. Gekapselde haemophilus-stammen werden 5 maal geïsoleerd en wel 2 maal type b, 2 maal type e en 1 maal type f.

Bij de kinderen beneden 10 jaar met sinusitis werd in 73 % Haemophilus gevonden. Type-specifieke stammen werden naar verhouding niet meer gevonden dan bij de volwassenen.

Een gemengde flora werd in 65,1 % gekweekt. Zelden werden meer dan 2 genera geïsoleerd. De meest frequente combinatie was die van Haemophilus met pneumococcen. Deze kwam n.l. 60 maal voor, dit is in 27,9 % van alle kweken en in 59,4 % van de kweken, waarbij Haemophilus geïsoleerd werd. Combinaties van Haemophilus met andere bacteriën werden in 10 % gezien. Er leek een zekere voorkeur te bestaan van bepaalde pneumococcus-typen bij de combinaties met Haemophilus, n.l. de typen 7, 17 en 29. Bij de zuivere pneumococcus-kweken overheersten de typen 3, 6 en 9. Onder de pneumococcen, die met andere bacteriën dan Haemophilus in combinatie gekweekt werden, overheerste type 19. De twee haemophilus-stammen type b werden tegelijk met pneumococcen van het type 9 geïsoleerd. Wij kennen geen observaties van anderen, waarmee de type-voorkeur in ons materiaal vergeleken zou kunnen worden.

Van groot belang is de vraag of de bacteriële flora van de allergische sinusitis zich onderscheidt van de niet-allergische (zie tabel 28).

Uit deze tabel blijkt, dat er in de flora geen belangrijk verschil bestaat tussen de allergische en de niet-allergische sinusitis.

Bij 17 dubbelzijdige sinusitiden werd links en rechts materiaal voor kweek opgevangen. Het resultaat was in 10 gevallen gelijk, 2 maal werden van één kant geen bacteriën gekweekt en 5 maal werden links en rechts verschillende bacteriën gevonden. Dit in tegenstelling met de bevinding van Björkwall (1950), die bij dubbelzijdige sinusitis steeds aan beide zijden dezelfde flora vond. In ons materiaal waren de pneumococcus-typen beiderzijds telkens gelijk.

Bij 28 sinusitiden werd de kweek na meer dan 2 weken herhaald. In 7 gevallen werd bij herhaling dezelfde flora gevonden. Pneumococcen waren 9 maal in beide kweken aanwezig, echter steeds een ander type bij de tweede kweek. Gezien het feit, dat meestal in deze

gevallen na de kaakspoeling antibiotica in de holte werden gebracht, kunnen aan deze bevindingen geen conclusies worden verbonden, tenzij men er uit zou willen opmaken, dat door of ondanks deze therapie de flora bij een sinusitis regelmatig in betrekkelijke korte tijd verandert.

Het veranderen van de flora tijdens het verloop van een sinusitis werd ook door GOLDMAN c.s. (1955) waargenomen. Daarentegen vond BJÖRKWALL (1950) bij herhaald kweken steeds dezelfde bacteriën.

TABEL 28. GEKWEEKTE FLORA BIJ ALLERGISCHE EN NIET-ALLERGISCHE SINUSITIS

Table 28. Comparison between the bacterial flora of allergic and non-allergic sinusitis

	allergische sinusitis (138 kweken)	niet-allergische sinusitis (177 kweken)
Haemophilus influenzae	50,7 %	46,7 %
Pneumococcus-groep	50,7 %	45,5 %
Neisseria catarrhalis	15,2 %	13,0 %
Staphylococcus aureus	14,5 %	10,4 %
Streptococcus viridans	13,0 %	11,7 %
Streptococcus haemolyticus	5,1 %	6,5 %
B. coliforme	5,8 %	3,9 %
Diphtheroide bacteriën	3,6 %	1,3 %
Klebsiella ozaenae	0,7 %	1,3 %
Proteus vulgaris	0,7 %	—

2. INVLOED VAN ALLERGIE EN HAEMOPHILUS-INFECTIE OP HET KLINISCH VERLOOP VAN DE SINUSITIS

Het is bekend dat acute haemophilus-infecties in het algemeen mild verlopen, maar een neiging hebben tot recidiveren en chronisch worden. Deze kenmerken worden gevonden bij de door Haemophilus veroorzaakte acute ontstekingen van de bronchi (MULDER 1937), van het middenoor (LAHIKAINEN 1953) en van de kaakholten (WIRTH 1928). Het zijn alle drie ontstekingen van het slijmvlies van de tractus respiratorius, waarvan middenoor en buis van Eustachius onderdelen zijn. Enerzijds zijn de ontstekingen van dit slijmvlies zeer vaak door Haemophilus veroorzaakt, anderzijds is dit slijmvlies sterk geëxponeerd aan de invloeden van de inhalatie-allergenen en komt sensibilisatie zeer vaak voor. Het is nu de vraag of de neiging tot recidiveren en chronisch worden van, door Haemophilus veroorzaakte ontstekingen van de tractus respiratorius aan allergie of aan de eigenschappen van de Haemophilus is toe te schrijven. In de literatuur is over dit vraagstuk niets bekend.

De gegevens waarover wij beschikten maken het mogelijk dit

probleem te benaderen. Hiertoe werden zowel de door Haemophilus veroorzaakte sinusitiden als de door andere bacteriën veroorzaakte gevallen verdeeld naar al of niet aantoonbare allergie. Bij de zo verkregen 4 groepen werden het percentage indicaties voor operatie en dat van ongunstig klinisch verloop nagegaan. Hieruit zou op te maken moeten zijn of er enige correlatie van het ongunstig verloop met allergie of met haemophilus-infectie bestaat.

TABEL 29. INVLOED VAN HAEMOPHILUS-INFECTIE EN ALLERGIE OP HET KLINISCH VERLOOP VAN 186 CHRONISCHE ETTERIGE KAAKHOLTE-ONTSTEKINGEN

Table 29. Influence of haemophilus infection and allergy on the clinical course of 186 cases of sinusitis

106 sinusitiden, waarbij Haemophilus infl. gekweekt werd

	1-zijd.	2-zijd.	Op. vlgs. Claoué	Op. vlgs. Luc	Ongunstig verloop
Haemophilus met neus-allergie 78 = 73,6 %	17	61	27 ⌒ 15 = 42 = 53,8 %		54 = 69,2 %
Haemophilus zonder neus-allergie 28 = 26,4 %	20	8	4 ⌒ 3 = 7 = 25 %		9 = 32,1 %
Totaal: 106	37	69	31 = 29 %	18 = 17 %	63 = 59,4 %

80 sinusitiden, waarbij andere bacteriën gekweekt werden

Andere bact. met neus-allergie 49 = 61,3 %	16	33	12 ⌒ 11 = 23 = 47 %		24 = 49 %
Andere bact. zonder neus-allergie 31 = 38,7 %	23	8	5 ⌒ 1 = 6 = 19,4 %		8 = 25 %
Totaal: 80	39	41	17 = 21,3 %	12 = 15 %	32 = 40 %

Uit deze vergelijking blijkt, dat het ongunstig verloop significant correleert met het voorkomen van allergie. Ook het ongunstiger verloop bij infectie met Haemophilus is significant ten opzichte van de infecties met andere bacteriën, maar in veel mindere mate. Het blijkt

bovendien, dat bij de allergische sinusitiden, afgezien van de gekweekte flora, het aantal operaties ruim 2 maal zo groot is als bij de niet-allergische. Daarentegen is het aantal operaties bij de haemophilus-sinusitiden niet belangrijk groter dan bij de door andere bacteriën veroorzaakte gevallen.

Allergie heeft dus een belangrijk ongunstiger invloed op het verloop van een sinusitis dan infectie met Haemophilus. Echter de combinatie van beide geeft de slechtste prognose.

HOOFDSTUK X

VERGELIJKING TUSSEN DE ONTSTEKINGEN VAN KAAKHOLTE, MIDDENOOR EN BRONCHI

Uit ons onderzoek is gebleken dat 3 factoren, n.l. allergie, slechte drainage en infectie met bepaalde bacteriën de pathogenese van de meeste chronische etterige kaakholte-ontstekingen beheersen. De neusbijholten, het tubo-tympanale systeem en de bronchiaalboom zijn onderdelen van de tractus respiratorius. Deze organen zijn met het zelfde slijmvlies bekleed en draineren alle drie naar de centraal gelegen nasopharynx. Dit is een reservoir van pathogene en potentieel pathogene bacteriën, die bij verminderde weerstand, naar gelang de omstandigheden, een of meer onderdelen van de tractus kunnen infecteren. Gezien de effectieve afweermogelijkheid in de neus mag men veronderstellen dat de meeste infecties veroorzaakt worden door deze bacteriën uit de nasopharynx.

Bij neusademhaling is het slijmvlies van de neus sterk geëxponeerd aan contact met inhalatie-allergenen. De hierdoor teweeggebrachte verschijnselen als niezen, rhinorrhoe en neusverstopping kan men beschouwen als een afweerreactie, waardoor de invloed van het allergeen grotendeels tot de neus zelf beperkt blijft. Wanneer de patiënt bij de neusverstopping gedwongen wordt door de mond adem te halen, zullen ook de bronchi met het allergeen in aanraking komen. Zowel bij neus- als bij mondademhaling komen de allergenen in slechts kleine concentraties op het slijmvlies van de nasopharynx. Dit komt overeen met de ervaring dat chronische, macroscopische veranderingen van dit slijmvlies bij allergische patiënten vrij weinig gezien worden. De middenoor-ontstekingen hebben dan ook zelden een allergisch substraat, terwijl te verwachten is, dat alleen de bacteriële flora van de bijna steeds rhinogene acute otitis media zal gelijken op die van de sinusitis en bronchitis. De chronische middenoorontsteking vertoont door de communicatie met de buitenwereld een geheel andere flora. De acute sinusitis en bronchitis worden niet in onze vergelijkende studie betrokken, daar de bacteriële flora in grote lijnen gelijk is aan de chronische ontstekingen en het ons vooral gaat om de mogelijke oorzaken van het chronisch worden van de infectie.

Het is onze bedoeling na te gaan of de verwachting, dat pathogenese en bacteriologie van de chronische sinusitis en bronchitis met elkaar overeen komen, door de beschikbare cijfers bevestigd wordt.

Wanneer de genoemde chronische ontstekingen naar de aetiologie vergeleken worden, dan blijkt het volgende: Bij sinusitis is allergie

zeer waarschijnlijk in de meeste gevallen de oorzaak van het chronisch worden.

Bij de chronische otitis media is hierover minder bekend. Koch (1947) vond in 20 % eosinophilie in het oorsecreet. Deze gevallen berustten dus mogelijk op allergie. Het percentage is naar onze ervaring nog aan de hoge kant. De chronische aard van een middenoorontsteking is waarschijnlijk niet in de eerste plaats aan een systeemaandoening, maar veeleer aan de gemakkelijk optredende exogene infecties via het geperforeerde trommelvlies toe te schrijven.

Bij de chronische etterige bronchitis, die bijna steeds gepaard gaat met bronchiectasis, wordt zeer vaak allergie aangetroffen. Onderzoekers die in 55 tot 90 % aanwijzingen voor allergie bij patiënten met bronchiectasis vonden zijn o.a.: Watson en Kibler (1938, 1939), Thomas e.a. (1945), Davison (1948), Mulder (1954) en Warringa (1955).

Omgekeerd komt bronchiectasis significant meer voor bij lijders aan respiratoire allergie dan onder de bevolking, waarvan volgens Wynn-Williams (1953) ruim 0,1 % aan bronchiectasis lijdt.

	Aantal	Soort allergie	Bronchiectasis
Vishwanathan (1938)	50	asthma	28 %
Woodward e.a. (1941)	128	all. rhinitis	12,5 %
v. d. Plas (1951)	95	all. bronchitis	50 %
Overholt c.s. (1952)	76	asthma	27 %
Fuller (1952)	209	asthma (kinderen)	7 %
v. Exter (1953)	85	asthma	11 %

Bovendien is het ook in het bronchus-systeem aannemelijk, dat een door allergie gezwollen slijmvlies de drainage belemmert en aldus het chronisch worden van een infectie bevordert. Het lijkt ons derhalve waarschijnlijk dat de niet door bekende locale factoren veroorzaakte bronchiectasis meestal een allergisch substraat heeft.

In overeenstemming hiermede vonden wij, dat 12 patiënten uit onze reeks met sinusitis en bronchiectasis tot de allergische groep behoorden. In tabel 30 wordt een vergelijking gegeven van de bronchologische en rhinologische gegevens, terwijl beknopt het resultaat van het onderzoek naar allergie wordt vermeld.

Uit deze tabel blijkt, dat er in vele gevallen een goede overeenkomst bestaat tussen de resultaten van het onafhankelijk plaats gevonden cytologisch en bacteriologisch onderzoek. Belangrijk is ook dat bij 11 van de 12 patiënten de sinusitis dubbelzijdig was. De bloed-eosinophilie bleek slechts bij één patiënt hoger dan 5 %. Bij de anderen was deze meestal lager dan 1 %. Wellicht dat de aanwezigheid van 2 infectiehaarden de bloed-eosinophilie extra heeft verlaagd.

De localisatie van de bronchiectasieën bij deze 12 patiënten is

TABEL 30. VERGELIJKING VAN RHINOLOGISCHE, BRONCHOLOGISCHE EN ALLERGOLOGISCHE GEGEVENS BIJ 12 PATIËNTEN MET SINUSITIS EN BRONCHIECTASIS.

Table 30. Comparison of rhinological, bronchological and allergological data in 12 patients with sinusitis and bronchiectasis

		Eosinophilie			Kweekresultaat		Localisatie		Allerg. onderzoek		
		neus-secreet	sputum	weefsel (bronchus)	sinusinhoud	sputum	sinusitis	ectasieën	huid-test.	anamn.	bloed-eos.
G. d. U.	vr. 17 jr.	±	++	±	pneum. t. 17	Haem.	bdz.	re m.k.* + cardiac.	+	niezen	80 (8500) < 1 %
H. M.	vr. 31 jr.	++	++	+	Strept. vir.	Haem.	bdz.	re o.*+m.k.	+	asthma	60 (7900) < 1 %
M. L.	vr. 53 jr.	+	±	o	Haem.+pneum. t. 23	Haem.	bdz.	re b.k. * (oude t.b.c. pulm.)	—	eczeem	20 (7200) < 1 %
D.	vr. 22 jr.	±	±	+	Staph. aur.	Haem. + sta.aur.	li.	bdz. basaal + lingula	+	fam. +	40 (9000) < 1 %
C. D.	m. 16 jr.	±	±	±	pneum. t. 8	Haem. + pn. c.t. 8	bdz.	bdz. (m.k. + lingula)	+	niezen dauwworm	30 (8000) < 1 %
P. S.	m. 8 jr.	++	++	+++	Staph. aur.	Haem.	bdz.	re m.k. + o.k.	+	eczeem dauwworm	80 (9500) < 1 %
A. v. T.	m. 14 jr.	++	+++	niet geoper.	Haem.+pneum. t. 6	Haem. + pyocyan.	bdz.	bdz. diffuus	+	neg.	niet bek.
F.	m. 40 jr.	+	+	+	Haem.+pneum. t. 14	Haem. + pn. c.t. 14	bdz.	bdz. diffuus	+	urtic.	80 (7900) ruim 1 %
J. W.	m. 35 jr.	—	±	o	Haem.+pneum. t. 3	Haem. + pn. c.t. 3	bdz.	li (o.k. + lingula)	+	niezen	80 (8500) < 1 %
A. S.	m. 53 jr.	++	++	niet geoper.	Haem.	Haem. + pn. c.t. 15	bdz.	bdz. diffuus	—	asthma	60 (8900) < 1 %
S. d. B.	m. 10 jr.	±	±	niet bekend	geen flora	Haem. + pn. c.t. 29	bdz.	re. o.k. li. dubieus	+	fam. +	390 (14000) ruim 2 %
F. K.	m. 23 jr.	++	+++	niet geoper.	Haem.+pneum. t. 19	Haem.	bdz.	bdz. wrs. diffuus	+	asthma dauwworm	470 (8300) ruim 5 %

* m.k. = middenkwab o.k. = onderkwab b.k. = bovenkwab

anders dan men op grond van het allergisch substraat zou verwachten. Dit komt door de selectie die ontstaat bij het vaststellen van de indicatie tot operatief ingrijpen. Zoals bekend, opereert men bij voorkeur niet de patiënten met dubbelzijdige brochiectasieën, waarbij men juist zo vaak allergie aantreft.

Indien men aanneemt, dat allergie meestal het substraat vormt van, niet door locale factoren veroorzaakte, verkregen brochiectasis, zijn vele bijzonderheden van deze ziekte te verklaren. Zo wijzen sommige auteurs erop dat bronchiectasis overwegend linkszijdig voorkomt. (Fletcher 1935, Farrel 1936, Ormerod 1941, Thomas 1945, Huizinga 1955, Lindskog en Hubbel 1955). Dit zou verklaard kunnen worden door het gemakkelijker allergisch dichtzwellen van het nauwere linker bronchiaalsysteem, dat bovendien door zijn afbuiging minder goed draineert (Davison 1944, Huizinga 1955).

Eveneens is er een grote overeenkomst tussen allergische sinusitis en brochiectasis wat betreft het gemakkelijk recidiveren, zelfs na radicale operatie. (Eerland en Swinnen 1952). Dit kan goed verklaard worden door het ontstaan van nieuwe bronchiectasieën op bodem van een niet behandelde allergie.

Een vergelijking van de bacteriële flora der verschillende ontstekingen in de tractus respiratorius wordt in de volgende tabel gegeven. De cijfers van de middenoorontstekingen zijn verkregen door analyse van eigen materiaal; de gegevens over de chronische etterige bronchitis werden ontleend aan de dissertatie van Van der Plas (1952).

TABEL 31. FREQUENTIES DER GEKWEEKTE BACTERIËN BIJ KAAKHOLTE-, MIDDENOOR- EN BRONCHUSINFECTIES

Table 31. Comparison between the bacterial flora of chronic sinusitis, otitis media and chronic purulent bronchitis

	chron. etterige bronchitis (204 gevallen)	chron. sinusitis (215 gevallen)	ac. ot. med. (140 gevallen)	chron. ot. med. (140 gevallen)
Haem. infl.	80,9 %	49,3 %	16,5 %	0,6 %
Pneumococcus-groep	25 %	48,8 %	25,9 %	1,9 %
Neisseria catarrh.	7,4 %	10,7 %	—	—
Staph. aureus	4,4 %	10,7 %	41,8 %	43,7 %
Coli-groep	4,4 %	5,1 %	3,8 %	16,5 %
Klebsiella	4,0 %	0,8 %	—	—
Strept. vir.	2,0 %	7,9 %	1,2 %	0,6 %
Proteus vulg.	1 %	0,4 %	1 %	31,6 %
Ps. Pyocyaneus	0,5 %	—	3,2 %	19,6 %
Strept. haem.	—	5,6 %	27,8 %	1,9 %
Diphtheroïde bact.	—	2,8 %	—	—

Uit deze tabel blijkt, dat de bacteriële flora bij chronische middenooretteringen, zoals verwacht werd, volkomen verschilt van die der andere etterige ontstekingen. Het is duidelijk dat Haemophilus en

pneumococcen bij de zuiver rhinogene infecties zeer belangrijk zijn. Het grote percentage staphylococcen bij de acute otitis media wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit, dat vele kweken pas werden gedaan nadat de ontsteking reeds enige weken bestond, zodat deze bacteriën er van buiten af ingekomen kunnen zijn. Bovendien werd in de overige gevallen gekweekt uit de pus na paracentese of terwijl het oor al afscheiding had. Daardoor is contaminatie met de flora van de gehoorgang, waarin staphylococcen vaak gevonden worden, mogelijk. Nielsen (1945), Lahikainen (1953) e.a. kweekten pus, verkregen door steriele punctie van het nog intacte trommelvlies. Hierbij werden in overeenstemming met bovenstaande verklaring nooit staphylococcen geïsoleerd.

Het door ons gevonden percentage haemophilus-infecties bij acute otitis media komt ongeveer overeen met de cijfers van Nielsen (1945), Bjuggren en Tunevall (1950) en Lahikainen (1953), die in 12,4 tot 15,9 % van groot materiaal, Haemophilus vonden. Rudberg (1954) vond bij 1150 gevallen in 7 % Haemophilus en Siemens (1939) bij 300 kweken van acute middenoor-ontstekingen slechts in 3 %. Het vrijwel niet voorkomen van Haemophilus bij chronische middenoorontsteking blijkt ook uit de onderzoekingen van anderen. Zo vonden Meurman c.s. (1952) onder 147 gevallen in 0,7 % Haemophilus in het oorsecreet.

In de bovenstaande vergelijking valt op, dat streptococcen en staphylococcen belangrijk meer gevonden worden bij chronische sinusitis en acute otitis dan bij de chronische bronchitis. Dit kan mogelijk als volgt verklaard worden. In de nasopharynx zijn deze coccen relatief zeldzaam. Wanneer zij in een allergische sinus terecht komen, dan vinden zij daar gunstige voorwaarden om zich te vermeerderen. Komen zij evenwel in allergische bronchi terecht, dan zullen zij in vele gevallen door ophoesten verwijderd worden. Daarentegen zijn de Haemophilus en de pneumococcus dusdanig frequent in de nasopharynx aanwezig, dat er veel meer kans bestaat dat zij zich op de duur ondanks de betere drainage door het hoesten, in het allergische bronchusslijmvlies zullen nestelen. Een andere factor die hierbij van belang kan zijn is, dat het neusslijmvlies bloot staat aan virusinfecties van een ander soort dan die in de lagere luchtwegen voorkomen. Het is niet bekend in hoeverre deze virussoorten een bepaalde invloed op de flora kunnen hebben. Deze overwegingen kan men ook ten dele ter verklaring van het grotere aantal coccen bij acute otitis toepassen.

De pneumococcus-typen komen bij sinusitis en bronchitis vrij goed overeen. Type 3 en type 19 worden bij beide aandoeningen frequent gezien. Type 6, 9, 17 en 18 komen waarschijnlijk meer voor bij sinusitis. Een vergelijking met de typen bij acute otitis media was door ontbreken der gegevens niet mogelijk, maar het is bekend dat

ook hier type 3 en type 19 vaak gevonden worden. (Siemens 1939). Een andere overeenkomst tussen sinusitis en bronchitis is het geringe percentage gekapselde Haemophilus-stammen dat bij beide aandoeningen aangetroffen wordt. Bij onze reeks patiënten bedroeg het 1,5 %, en bij bronchusinfecties werd het in ruim 1 % gezien (Mulder c.s. 1952).

Ook histopathologisch vindt men een grote gelijkenis tussen sinusitis en bronchiectasis. De waarnemingen van Hers (1954) en Warringa (1955) komen in vele opzichten overeen met onze bevindingen. Bij beide aandoeningen is het epitheel meestal normaal, komt metaplasie alleen voor bij de foetide vormen en is de basaalmembraan geregeld verdikt. Ook in het subepitheliale weefsel gelijken de beelden veel op elkaar. Het infiltraat is steeds overwegend mononucleair met veel plasmacellen en vaak talrijke eosinophiele leucocyten. Lymphefollikels worden geregeld gezien. Oedeem komt echter bij sinusitis in sterkere mate voor, fibrosis daarentegen meer bij bronchiectasis.

Zowel bij sinusitis als bij bronchiectasis worden de allergische verschijnselen als niezen en aanvallen van asthma door de chronische infectie onderdrukt. Bovendien is bij beide aandoeningen de bloedeosinophilie meestal aan de lage kant, daarentegen de secreet-eosinophilie zeer vaak duidelijk aanwezig. Foetide vormen komen in ongeveer gelijke percentages voor. Ook bij bronchiectasis vindt men, vooral onder de dubbelzijdige gevallen, vaak allergie. Komen deze aandoeningen enkelzijdig voor dan wordt eerder een locale oorzaak gevonden.

De vergelijking tussen de chronische infecties van bijholten en bronchiaalboom kan nog verder doorgevoerd worden. De sinus frontales zijn evenals de bronchi van de bovenkwabben door goede drainage relatief zelden aangedaan. De ethmoidcellen kunnen vergeleken worden met de bronchi van middenkwab en lingula. Ontstekingen hiervan komen vrij dikwijls voor, maar dan zelden geïsoleerd en meestal in combinatie met ontstekingen van de lager gelegen sinus maxillares en onderkwabsbronchi. In beide gevallen zijn de slechtst gedraineerde en laagst gelegen delen het meest frequent aangedaan.

De onderlinge beïnvloeding of zelfs het mogelijk onderling causaal verband van de verschillende chronische infecties kan door het aannemen van een allergisch substraat beter begrepen worden. Het is al lang bekend dat sinusitis vaak gevonden wordt bij patiënten met bronchiectasis (Clerf 1934, Watkins 1936, Hodge 1938, Goodale 1941, Hogg 1950, Gudbjerg 1954, e.a.). De opgegeven percentages lopen vrij sterk uiteen, maar liggen gemiddeld in de buurt van 50. Omgekeerd komt de bronchiectasis bij sinusitis-patiënten veel minder voor, zij het altijd nog significant meer dan onder de bevolking. Simonton (1943) vond onder 405 sinusitis patiënten in 5,7 % bronchiectasis, hetgeen vrijwel overeenkomt met de 4,7 %, die wij vonden.

Deze observaties zijn alleen te verklaren als men aanneemt dat beide aandoeningen, grotendeels onafhankelijk van elkaar, meestal op allergische bodem ontstaan.

De gangbare opvatting is dat sinusitis bronchiectasis kan veroorzaken (Mullin en Rijder 1921, Quinn en Meyer 1929, McLaurin 1943, Larsell en Fenton 1936, Ormerod 1941, Brown 1950). Dit zou mogelijk zijn door het invloeien van pus of door lymphogene besmetting. Het komt ons echter onwaarschijnlijk voor dat een normaal bronchus-systeem hierdoor chronisch geïnfecteerd raakt. Als dit het geval is dan zou het percentage bronchiectasis onder sinusitispatiënten veel groter moeten zijn. Dat slechts bij een betrekkelijk gering aantal van deze patiënten bronchiectasis voorkomt, moet wel een speciale oorzaak hebben. Het ligt voor de hand aan te nemen, dat deze oorzaak de zo frequent aanwezige allergie is. Deze zelfde redenering kan toegepast worden op het verband tussen bronchiectasis en longaandoeningen in de jeugd, waaronder vooral kinkhoest en pneumonie. Deze ziekten worden door ongeveer de helft van alle kinderen doorgemaakt, terwijl slechts een zeer gering percentage hiervan bronchiectasieën krijgt. Biering (1956) controleerde na meer dan 9 jaren 151 kinderen, die wegens pneumonie of kinkhoest in een ziekenhuis werden behandeld. Bij slechts 1 van deze kinderen had zich een dubbelzijdige bronchiectasis ontwikkeld, dus in minder dan 1 %. Wellicht zijn het juist allergische patiëntjes, die na deze aandoeningen bronchiectasis krijgen. Dit werd echter nog niet nagegaan. Op oudere leeftijd evenwel blijkt, dat bij deze zogenaamd door kinkhoest veroorzaakte bronchiectasieën in de meeste gevallen respiratoire allergie gevonden wordt.

De mogelijkheid dat een sinusitis veroorzaakt wordt door het etterige sputum van bronchiectasis-patiënten werd reeds op bldz. 48 besproken en in het algemeen alleen mogelijk geacht indien het sinusslijmvlies door allergische veranderingen gepraedisponeerd is.

Het meer voorkomen van sinusitis bij bronchiectasis dan omgekeerd kan men verklaren met het feit dat neusallergie meestal voorafgaat aan bronchusallergie. Daarom zal een sinusitis op allergische basis al aanwezig kunnen zijn voordat het bronchusslijmvlies gesensibiliseerd is. Heeft men evenwel bronchiectasieën op bodem van allergische slijmvliesveranderingen, dan is de kans op tegelijk voorkomen van een sinusitis, door de reeds bestaande neusallergie, veel groter. Dezelfde verklaring kan men ook toepassen op de combinaties van asthma en sinusitis.

Op grond van bovenstaande gegevens en overwegingen menen wij:

a. dat allergie de sleutel is tot een beter begrip van de pathogenese en de onderlinge samenhang der chronische etterige ontstekingen in de neusbijholten en het bronchussysteem;

b. dat chronische etterige sinusitis maxillaris en chronische etterige bronchitis aequivalente aandoeningen van de tractus respiratorius zijn.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het regelmatig vinden van een eosinophilie in het neussecreet van sinusitis-patiënten was de aanleiding tot dit onderzoek naar de mogelijke betekenis van allergie in de pathogenese van de chronische etterige sinusitis maxillaris. Het probleem der sinusitis ligt niet in het ontstaan der ontsteking, maar in het chronisch worden van een deel der sinusinfecties. Allergie zou een van de oorzaken kunnen zijn. Uit de gegevens in de literatuur, die vaak met elkaar in tegenspraak zijn, is geen definitief inzicht in dit probleem te verkrijgen. Wel is reeds lang bekend, dat bij allergische rhinitis en asthma bronchiale dikwijls een sinusitis voorkomt. Bij 100 door ons onderzochte patiënten met allergische rhinitis werd in 15 % een door positieve kaakspoeling bewezen sinusitis gevonden. Dit is significant meer dan het percentage sinusitis onder de bevolking, dat op grond van de betreffende literatuur op belangrijk minder dan 5 % geschat wordt.

Met een enquête onder 500 studenten en 240 verpleegsters werd een noodzakelijke aanvulling verkregen van de nog onvoldoende kennis inzake het voorkomen van allergie onder de bevolking. Het bleek, dat bijna 30 % aan een of andere vorm van allergie leed of geleden had. Vrijwel zekere respiratoire allergie, waaronder gerekend werden asthma bronchiale, hooikoorts en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak, bleek bij ongeveer 10 % in heden of verleden aanwezig.

Om de frequentie van neusallergie bij sinusitis-patiënten zo betrouwbaar mogelijk vast te stellen was het allereerst nodig de criteria voor de diagnose neusallergie nauwkeurig te omschrijven. Op grond van vorige onderzoekingen en eigen observaties werd een indeling gemaakt in cardinale en secundaire criteria. Tot de cardinale criteria voor neusallergie werden gerekend: 1. de locale eosinophilie. 2. het allergisch aspect van het neusslijmvlies. 3. het voorkomen van hooikoorts, asthma en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak in de anamnese. 4. positieve huidreacties op inhalatie-allergenen. De eerste drie achten wij ieder voor zich voldoende voor het aanvaarden van een vrijwel zekere neusallergie bij sinusitis. De huidtest is alleen van doorslaggevend belang, indien gecombineerd met andere aanknopingspunten voor neusallergie.

Secundaire criteria voor neusallergie zijn ons inziens in volgorde van belangrijkheid: niesbuien, neuspoliepen, bloed-eosinophilie, positieve familie-anamnese, weefseloedeem en verdikt sinusslijmvlies.

Uit de cardinale en secundaire criteria werden de volgende *vereiste* criteria samengesteld:

1. Secreet- of weefsel-eosinophilie.
2. In de anamnese: hooikoorts, asthma en rhinitis vasomotoria door bekende oorzaak.
3. Allergisch aspect van het neusslijmvlies.
4. Positieve huidreacties op inhalatie-allergenen en tevens in de anamnese: niesbuien, dauwworm, eczeem of urticaria.
5. Dubieuze secreet-eosinophilie én positieve huidreacties op inhalatie-allergenen.
6. Dubieuze secreet-eosinophilie en de onder 4 genoemde aandoeningen in de anamnese.

De aanwezigheid van minstens één van deze 6 criteria bij een sinusitis maakt het tegelijk voorkomen van een neusallergie zéér waarschijnlijk.

De bloed-eosinophilie is minder bruikbaar als criterium dan de locale eosinophilie. Een van de redenen is het betrekkelijk weinig voorkomen van een bloed-eosinophilie bij neusallergie. Dit staat in tegenstelling tot het frequent aanwezig zijn van dit verschijnsel bij asthma bronchiale. Ter verklaring werd een hypothese ontwikkeld, waarvan het verschil in grootte der shockorganen het uitgangspunt vormde (bldz. 18).

De waarde van de secreet-eosinophilie blijkt duidelijk uit de volgende eigen observaties. Bij 100 patiënten met allergische rhinitis werd dit verschijnsel in 90 % gevonden. Daarentegen kwam het nooit voor bij 100 patiënten zonder allergie in de anamnese. De neus-eosinophilie was in de winter bij zuivere hooikoorts-patiënten steeds afwezig. Na provocatie met droge pollen bij 4 van deze patiënten verschenen de eosinophiele cellen in grote getale in het neussecreet.

Ook de waarde der familie-anamnese werd gecontroleerd. Deze bleek positief bij 54 % van 300 allergische patiënten, daarentegen slechts bij 14,5 % van 524 niet-allergische studenten en verpleegsters. Onder positieve familie-anamnese werd verstaan het voorkomen van asthma, hooikoorts, rhinitis vasomotoria, eczeem, dauwworm en urticaria bij ouders, broers, zusters en kinderen.

Op grond van de gestelde maatstaven werd bij een doorlopende reeks van 255 patiënten met chronische etterige sinusitis maxillaris in 64,3 % een neusallergie gevonden. Het percentage onder de dubbelzijdige gevallen (80,9 %) was hoger dan dat onder de enkelzijdige (43,9 %). Daar de criteria vrij streng genomen werden, is het waarschijnlijk, dat het werkelijke percentage allergie nog hoger is. Merkwaardig was het significant meer voorkomen van vrouwelijke patiënten in de leeftijdsgroep van 10 tot 21 jaar, hetgeen overeenkomt met de ervaring, dat omstreeks de puberteit meer vrouwen dan mannen onder de allergische patiënten gezien worden.

Het afzonderlijk voorkomen van de cardinale, secundaire en de hieruit afgeleide vereiste criteria bij de patiënten werd uitvoerig be-

schreven. Van de a priori als secundair gewaardeerde criteria bleken achteraf de aanwezigheid van dubbelzijdige neuspoliepen en de klacht over frequent niezen toch in het grootste deel der gevallen op een tegelijk bestaande neusallergie te wijzen, hetgeen uiteraard voor de praktijk van groot belang is.

Afgezien van de criteria waren er meer duidelijke verschillen tussen de groep der allergische sinusitiden en die der niet-allergische. Zo kwam bij de eerstgenoemde als belangrijkste klacht veel meer neusafscheiding voor, terwijl bij de niet-allergische patiënten als belangrijkste klacht meer hoofdpijn werd aangegeven. Het verloop der sinusitis bleek duidelijk minder gunstig bij de allergische groep dan bij de niet-allergische. Chronisch productief hoesten en bronchiectasis kwamen vooral voor onder de allergische sinusitis-patiënten. Met name waren alle 12 patiënten met sinusitis en bronchiectasis allergisch.

Andere mogelijke oorzaken van het chronisch worden van een sinusitis konden in hoge mate worden uitgesloten. Septumdeviatie en odontogene infectie, beide nog steeds als belangrijke oorzaken beschouwd, waren in deze reeks patiënten factoren van zeer ondergeschikt belang. Bacteriële allergie, zowel van het „immediate" als van het „delayed" type, is waarschijnlijk niet van primair belang bij de pathogenese der chronische sinusitis. Ook adenoide vegetaties, primair chronische rhinitis, bronchogene infectie en slechte hygiëne hebben waarschijnlijk slechts weinig betekenis voor het chronisch worden van sinusinfecties.

Alleen allergie van het neusslijmvlies werd als mogelijke oorzaak van het chronisch worden in zeer hoog percentage bij sinusitis aangetroffen. De door allergie veroorzaakte veranderingen in de neus, waaronder vooral het dichtzwellen van het ostium van de sinus maxillaris maken het zeer aannemelijk, dat infectie van een door allergie gepraedisponeerde kaakholte in vele gevallen chronisch zal worden. De veel grotere frequentie van sinusitis maxillaris, vergeleken met ontstekingen van de andere bijholten kan door het aannemen van een allergisch substraat goed verklaard worden.

Het histopathologisch onderzoek van de proefexcisies uit 26 geopereerde kaakholten werd vooral gedaan om na te gaan of weefseleosinophilie geregeld voor zou komen. Dit was inderdaad in ongeveer 75 % het geval.

Metaplasie werd alleen bij 4 van de 5 foetide ontstekingen gezien. Het cellige infiltraat bestond in vrijwel alle preparaten, afgezien van de eosinophielen, grotendeels uit lymphocyten en plasmacellen. Oedeem kwam vaak voor, in 7 coupes in zeer sterke mate. In alle 19 preparaten, die op bacteriën onderzocht werden, waren Gramnegatieve staafjes tussen en direct onder de epitheelcellen te zien. Het is uiterst waarschijnlijk, dat het Haemophilus bacteriën waren, die in de helft van deze gevallen tevoren ook gekweekt werden.

Van 215 sinusitiden was de kweek bekend. Opvallend was hierbij, dat in bijna 47 % Haemophilus influenzae geïsoleerd werd. In 63 % van de betreffende Gram-preparaten waren kleine Gram-negatieve staafjes te vinden, hetgeen er op wijst, dat er aanzienlijke hoeveelheden van deze bacteriën in de sinusinhoud aanwezig waren. Gekapselde haemophilusstammen konden 5 maal geïsoleerd worden.

Het is waarschijnlijk, dat de Haemophilus influenzae van nog groter betekenis is dan uit het resultaat van de kweken blijkt. Meestal werd slechts eenmaal per geval gekweekt, waardoor de moeilijk in cultuur te brengen Haemophilus waarschijnlijk niet altijd gevonden werd. Dit blijkt uit het feit, dat in 5 gevallen een niet gekweekte Haemophilus vrijwel zeker in het Gram-preparaat aanwezig was. Bovendien zagen wij Gram-negatieve staafjes, met voor Haemophilus kenmerkende morphologie en localisatie, in alle hierop onderzochte weefselpreparaten, terwijl tevoren slechts in de helft van de betreffende sinusitiden Haemophilus gekweekt werd.

Pneumococcen, waaronder vooral de typen 6, 9, 17 en 19, werden in 49 % gekweekt, vaak in combinatie met Haemophilus. Staphylococcus aureus (haemolyticus en coagulase-positief) en Streptococcus haemolyticus werden in respectievelijk 13 % en 5,6 % gekweekt. Streptococcus viridans, Neisseria catarrhalis en coliforme bacteriën in resp. 12,6 %, 14,4 % en 5,1 %. De geringe pathogene betekenis van deze laatste drie genera bleek uit het betrekkelijk zelden geïsoleerd voorkomen, en de slechte correlatie van de kweek met het Gram-preparaat. Diphtheroide bacteriën, Klebsiella ozaena en Proteus vulgaris werden zelden in de kweek aangetroffen.

Er bestond geen verschil in de bacteriële flora tussen de allergische en de niet-allergische sinusitis. Van groot belang achten wij de observatie, dat ongunstig klinisch verloop der sinusitis niet zozeer door de haemophilus-infectie als wel door het allergisch substraat bepaald leek te worden.

In het laatste hoofdstuk wordt gewezen op de grote overeenkomst in de pathogenese, bacteriële flora, histopathologie en mutatis mutandis ook de symptomatologie tussen de chronische etterige kaakholteontsteking en de chronische etterige bronchitis, die, zoals bekend, bijna steeds met bronchiectasis gepaard gaat. De middenoor-ontstekingen kunnen in zekere zin eveneens tot de aandoeningen van de tractus respiratorius gerekend worden. De bacteriële flora van de rhinogene acute otitis media vertoont belangrijke overeenkomsten met die van de chronische sinusitis en bronchitis. De chronische otitis media wordt vooral door exogene infecties onderhouden en vertoont daardoor een geheel andere flora. Neusallergie wordt bij beide betrekkelijk zelden gevonden.

De volgende conclusies mogen uit ons onderzoek getrokken worden:

1. *Meer dan 60 % van de chronische etterige kaakholte-ontstekingen gaan gepaard met neusallergie. Onder de dubbelzijdige gevallen is het percentage veel groter dan onder de enkelzijdige.*

2. *Het is zeer waarschijnlijk, dat deze neusallergie de oorzaak is van het chronisch worden van de sinusitis.*

3. *Niesbuien en chronisch productief hoesten in de anamnese, het vinden van een dubbelzijdige polyposis nasi en röntgenologisch vastgesteld verdikt sinusslijmvlies wijzen ieder voor zich bij sinusitis op een mogelijk allergisch substraat.*

4. *In tegenstelling met alle voorgaande publicaties moet de Haemophilus influenzae beschouwd worden als de meest frequent voorkomende bacterie bij de chronische etterige sinusitis.*

5. *De kennis van het substraat van de chronische sinusitis is voor de prophylaxe en de therapie van minstens zo groot belang als de kennis van de bacteriële flora.*

6. *Er moet een speciale reden zijn voor het samengaan van metaplasie en de foetide aard van een sinusitis.*

7. *De zuiver odontogene chronische sinusitis is een zeldzaamheid.*

8. *Sinusitis en bronchiectasis zijn aequivalente aandoeningen van de tractus respiratorius, en hun onderling verband kan beter begrepen worden indien men allergie van de tractus respiratorius in hun pathogenese betrekt.*

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Regularly finding eosinophilia in the nasal secretion of sinusitis patients induced us to carry out this investigation into the possible significance of allergy in the pathogenesis of chronic purulent maxillary sinusitis. The problem of sinusitis is not so much the genesis of the inflammation, but rather that part of the sinus infections becomes chronic. It was thought that allergy might be of significance.

From the data found in the literature — which are often mutually contradictory — no definitive insight into this problem can be obtained. But it has long been known that both allergic rhinitis and bronchial asthma are often complicated by sinusitis. Out of 100 patients with allergic rhinitis examined by us a positive maxillary wash proved the presence of sinusitis in 15 per cent. This is significantly in excess of the incidence of sinusitis among the population as a whole, which, on the ground of the relevant literature, is estimated at considerably less than 5 per cent.

A necessary addition to our still insufficient knowledge concerning the incidence of allergy among the population was obtained by means of a questionnaire among 500 students and 240 nurses. It appeared that nearly 30 per cent. suffered, or had suffered, from some form of allergy or other. Practically unequivocal respiratory allergy — with which were classed bronchial asthma, hayfever, and vasomotor rhinitis through known causes — was found present in about 10 per cent., either in the present or in the past.

In order to determine as reliably as possible the frequency of nasal allergy in sinusitis patients it was necessary first and foremost accurately to define the diagnostic criteria. On the ground of both precedent investigations and our own observations a subdivision was made into cardinal and secondary criteria. Among the cardinal criteria were classed (1) local eosinophilia, (2) the allergic aspect of the nasal mucosa, (3) the occurrence of hayfever, asthma, vasomotor rhinitis through causes known from the anamnesis, and (4) positive skin reactions to inhalation allergens. We regard the first three, each in itself, as sufficient to assume the practically certain presence of nasal allergy in cases of sinusitis. The skin test is only of decisive importance when found to be positive in combination with other signs pointing to nasal allergy.

Secondary criteria of nasal allergy are in our opinion, in order of importance: nasal polyps, blood-eosinophilia, positive family history, tissue oedema, and inspissated sinal mucosa.

From the combined cardinal and secondary criteria the following 6 necessary criteria were deduced:

1. Secretory or tissue eosinophilia;
2. In the anamnesis: hayfever, asthma, and vasomotor rhinitis due to known causes;
3. Allergic aspect of the nasal mucosa;
4. Positive skin reactions to inhalation allergens, coupled with (in the anamnesis) sneezing fits, ringworm, eczema, or urticaria;
5. Dubious secretory eosinophilia plus positive skin reactions to inhalation allergens;
6. Dubious secretory eosinophilia plus the affections in the anamnesis mentioned sub 4 above.

The presence of at least one of these 6 criteria in a case of sinusitis renders the simultaneous presence of a nasal allergy extremely probable.

Blood eosinophilia is less valid as a criterion than local eosinophilia. One of the reasons for this is the relatively rare occurrence of blood eosinophilia in nasal allergy. This is in contrast to the frequent presence of this phenomenon in bronchial asthma. In explanation a hypothesis is put forward based on the difference in size of the shock organs involved.

The value of secretory eosinophilia is clearly evident from the following observations by the present author. Out of 100 patients with allergic rhinitis this phenomenon was found in 90 per cent. As against this it never occurred in 100 patients without allergy in the anamnesis. In purely hay-fever patients nasal eosinophilia was invariably absent in winter. In 4 of these patients provocation with dry pollen caused large numbers of eosinophilic cells to appear in the nasal secretion.

We further checked the value of the familial anamnesis. This proved positive in 54 per cent. out of 300 allergic patients, but, on the contrary, in only 14.5 per cent. of non-allergic students and nurses. By „positive familial anamnesis" was understood the occurrence of asthma, hayfever, vasomotor rhinitis, eczema, atopic infantile eczema and urticaria in parents, brothers, sisters and children.

On the basis of the criteria stated nasal allergy was found in 64.3 per cent. out of 255 patients with chronic purulent maxillary sinusitis. The percentage among the bilateral cases (80.9 per cent) was higher than that among the unilateral ones (43.9 per cent.). Since the criteria were fairly strictly adhered to it is probable that the actual percentage of allergy is still higher. A remarkable fact was the significantly higher incidence among female patients in the age-group of from 10 to 21 years, which is in accordance with the experience that during the puberal years more women than men are found among allergic patients.

The separate occurrence of the cardinal, the secondary, and the

necessary criteria deduced from the former two, is described at length and in detail. Of the criteria evaluated a priori as secondary the presence of bilateral nasal polyps and the complaints of frequent sneezing were, after all, found in the majority of cases to point to a simultaneously existing nasal allergy — a thing which is obviously of considerable practical importance.

Apart from the criteria there were some distinct differences between the group of allergic forms of sinusitis and that of the non-allergic ones. Thus, in the former, nasal discharge was to a far greater extent the most important complaint, while the non-allergic patients more often stated headache to be their chief complaint. The course of the sinusitis was clearly less favourable among the allergic group than in the non-allergic. Chronic, productive cough and bronchiectasis were especially present among the allergic sinusitis patients; notably, all 12 patients with both sinusitis and bronchiectasis were allergic.

Other possible causes of sinusitis turning chronic could to a large extent be excluded. Septal deviation and odontogenic infection, both of which are still being regarded as important causes, were found to be factors of subordinate importance in our series of patients. It is improbable that bacterial allergy, either of the "immediate" or of the "delayed" type, is of primary importance in the pathogenesis of chronic sinusitis. Again, adenoid growths, primary chronic rhinitis, bronchogenic infection and bad hygiene are probably of only minor importance in causing sinus infections to turn chronic.

Only allergy of the nasal mucosa, as the possible cause of the chronicity of sinusitis, was found in a very high percentage of cases. The changes in the nose caused by allergy, including particularly the closing up by tumefaction of the ostium of the maxillary sinus, strongly suggest that infection of a maxillary sinus predisposed by allergy will in many cases turn chronic. The far greater frequency of maxillary sinusitis, as compared to inflammations of the other accessory sinuses, may well be explained by assuming an allergic substratum.

The histopathologic examination of the exploratory excisions from 26 operated maxillary sinuses was made more particularly in order to ascertain whether tissue eosinophilia occurred regularly. In about 75 per cent., in fact, this was found to be the case.

Metaplasia was found only in 4 out of the 5 foetid inflammations. The cellular infiltrate consisted in practically all preparations — apart from the eosinophiles — largely of lymphocytes and plasma cells. Oedema was frequent; in 7 sections in a very marked degree. In all 19 preparations examined for bacteria Gram-negative rods were seen between and directly under the epithelial cells. It is extremely probable that they were Haemophilus influenzae which, in fact, were cultivated in about half of these cases.

Of 215 cases of sinusitis the culture was known, the striking thing being that Haemophilus influenzae was isolated in nearly 47 per cent. In 63 per cent. of the Gram preparations involved, small Gram-negative rods were to be found, which shows that there were considerable quantities of these bacteria in the sinal content. Encapsulated strains of Haemophilus were isolated in 5 cases.

It is very probable that Haemophilus influenzae is of greater importance than would appear from the results of the cultures. Usually only one culture was made per case, with the probable result that Haemophilus, which is difficult to cultivate, was not invariably found present. This is evident from the fact that in 5 cases a non-cultivated Haemophilus was almost certainly present in the Gram preparation. Moreover we saw Gram-negative rods whose localization and morphology were characteristic of Haemophilus, in all tissue cultures examined for their presence, while previously Haemophilus had been cultivated in only half of the cases of sinusitis involved.

Pneumococci, comprising especially the types 6, 9, 17 and 19, were cultivated in 49 per cent., frequently in combination with Haemophilus. Staphylococcus aureus (haemolytic and coagulase-positive), and Streptococcus haemolyticus were cultivated in 13 and 5.6 per cent. respectively. Streptococcus viridans, Neisseria catarrhalis and coliform bacteria in 12.6, 14.4 and 5.1 per cent. respectively. The small pathogenic significance of these last three genera was evident from the fact that they were found isolated relatively rarely, and from the defective correlation of the culture with the Gram preparation. Diphtheroid bacteria, Klebsiella ozaenae and Proteus vulgaris were rarely found in the culture.

There was no difference in the bacterial flora between allergic and non-allergic sinusitis. Of great importance we consider the observation that an unfavourable clinical course of sinusitis appeared to be determined not so much by Haemophilus infection as by an existing allergic substratum.

In the final chapter the author points to the close correspondence in pathogenesis, bacterial flora, histopathology and — mutatis mutandis — also in symptomatology, between chronic purulent inflammation of the maxillary cavity and chronic purulent bronchitis which, as is known, is nearly always coupled with bronchiectasis. Inflammations of the middle ear may, in a sense, also be classed with the affections of the respiratory tract. The bacterial flora of rhinogenic otitis media acuta shows important points of correspondence with that of chronic sinusitis and bronchitis. Chronic otitis media, on the contrary, is chiefly maintained by exogenic factors, and accordingly shows an entirely different flora.

CONCLUSIONS

Our investigation justifies the following conclusions:

1. More than 60 per cent. of chronic purulent inflammations of the maxillary cavity are coupled with nasal allergy. This percentage is considerably higher among bilateral than among unilateral cases.
2. It is highly probable that this nasal allergy is responsible for the chronicity of sinusitis.
3. Sneezing fits and chronic productive coughing in the anamnesis, the finding of a bilateral poliposis nasi, and roentgenologically inspissated sinal mucosa are, each in itself, indications of a possibly present allergic substratum in cases of sinusitis.
4. In contradiction to all antecedent publications Haemophilus influenzae must be regarded as the most frequently present bacterium in chronic purulent sinusitis.
5. Understanding of the substratum of chronic sinusitis is at least as important for the prophylaxis and the therapy of sinusitis as a knowledge of the bacterial flora.
6. There must be some special reason for the concurrence of metaplasia and the foetid character of some cases of sinusitis.
7. Purely odontogenic chronic sinusitis is a rarity.
8. Sinusitis and bronchiectasis are equivalent affections of the respiratory tract, and their relationship may be understood more fully if their pathogenesis is regarded as bound up with allergy of the respiratory tract.

CONCLUSIONS

De notre investigation, les conclusions suivantes peuvent être tirées:

1. Les infections purulentes chroniques des sinus maxillaires sont accompagnées d'allergie nasale dans plus de 60 % des cas.
2. L'allergie nasale est très probablement la cause du passage à la chronicité des sinusites maxillaires.
3. Des signes, tels les éternuements à répétition, une toux chronique productive dans l'anamnèse, une polypose bilatérale du nez et un épaisissement de la muqueuse des sinus maxillaires à l'examen radiologique doivent faire envisager, chacun séparément, la possibilité d'un substrat allergique.

4. Contrairement à l'opinion émise dans toutes les publications antérieures, l'Haemophilus influenzae est la bactérie trouvée dans la plupart des cas de sinusites maxillaires chroniques.
5. La connaissance du substrat d'une sinusite chronique est au point de vue de la prévention et du traitement au moins aussi importante que la connaissance de la flore bactérienne.
6. La combinaison d'une métaplasie et d'une sinusite de nature fétide doit avoir d'une cause spéciale.
7. Une sinusite chronique odontogène pure est un rareté.
8. Sinusites et bronchiectasies sont des affections équivalentes du tractus respiratoire. Leur interrelation mutuelle peut être mieux comprise si l'on considère l'allergie comme un élement pathogénique commun.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Schlussfolgerungen, die wir aus unserer Untersuchung gezogen haben:

1. Mehr als 60 % von den chronischen eitrigen Kieferhöhlen-Entzündungen sind mit Nasen-Allergie verbunden. Unter den doppelseitigen Fällen ligt der Prozentsatz viel höher als unter den einseitigen.
2. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Nasen-Allergie die Ursache davon ist, dass die Sinusitis chronisch wird.
3. Nieskrämpfe und chronisch Husten mit Auswurf in der Amamnese, das Feststellen von einer doppelseitigen Polypenbildung und röntgenologisch verdickte Sinusschleimhaut deuten jede für sich bei Sinusitis auf ein eventuell allergisches Substrat hin.
4. Im Gegensatz zu allen vorhergehenden Veröffentlichungen muss die Haemophilus influenzae als die am frequentesten auftretende Bakterie bei der chronisch eitrigen Sinusitis betrachtet werden.
5. Die Kenntnis des Substrats von der chronischen Sinusitis ist für die Prophylaxe und die Therapie von unbedingt ebenso grosser Bedeutung wie die Kenntnis der bakteriellen Flora.
6. Es besteht eine starke Korrelation zwischen Metaplasie und der fötiden Art einer Sinusitis.
7. Die rein odontogene chronische Sinusitis ist eine Seltenheit.
8. Sinusitis und Bronchiektasie sind äquivalente Erkrankungen des Tractus respiratorius und ihr gegenseitiger Zusammenhang kan besser erfasst werden, wenn man Allergie vom Tractus respiratorius in ihre Pathogenese einbezieht.

LITERATUUR

Alexandre, A. Contributo allo studio del canale naso-frontale nell' uomo. Oto-rino-laring. ital. 4: 156 *1934*

Allibone, E. C. Allison, P. R. and Zinnemann, K. Significance of H. Influenzae in bronchiectasis of children. Brit. Med. J. I: 1457 *1956*

Amersbach, K. Zur Frage des sogenannten "dentalen" Kieferhöhlenempyeem. Arch. f. Ohr.-Nas.-Kehlk.hk., 145: 97 *1938*

Andersen, H. C. Studies on the clinical aspects, etiology and pathogenesis of nasal polyps and hyperplastic sinusitis with special reference to eosinophilia. Acta oto-laryng.; Stockholm, Suppl. L *1943*

Andersen, H. C. On the ocurrence of eosinophilia in blood, tissue and secretion in certain rhinal affections. Acta oto-laryng.; Stockholm, Suppl. LI *1944*

Ashley, R. E. Modern trends in otolaryngology with special emphasis on allergy. Ann. Otol-Rhinol.; St. Louis, 60: 525 *1951*

Aubrey, M. et Lemariey, A. Précis d'oto-rhino-laryngologie. Masson et Cie. *1949*

Baird, K. A. Sinusitis, allergy and bacterial vaccine. Ann. Allergy, St. Paul, 7: 339 *1949*

Baldwin, H. S. and de Gara, P. F. Hospital and ambulatory treatment of asthma and eczema with A.C.T.H. and cortisone. J. Allergy, St. Louis, 23: 15 *1952*

Ballantyne, J. C. and Rowe, A. R. Some points in the pathology, diagnosis and treatment of chronic maxillary sinusitis. J. Laryng. Otol., London, 63: 337 *1949*

Barth, K. H. Ueber dentogene Nasennebenhöhlenerkrankungen. Zschr. Hals-Nas.-Ohrhk. 48: 144 *1943*

Baum, H. L. The importance of rhinologic diagnosis in allergic disease. Ann. Otol. Rhinol., St. Louis, 44: 501 *1935*

Baxter, J. D. and Rose, B. Histamine content of allergic and non-allergic human nasal mucous membrane and simultaneous observations on eosinophils. J. Allergy, St. Louis, 24: 18 *1953*

Benjamins, C. E. Plaatselijke, passieve overdracht van koude-allergie. Ned. Tschr. v. Geneesk. 78, IV, 47 *1934*

Berdal, P. and Olhagen, B. Protein pattern and cellular infiltration of nasal polyps. Proc. of the Vth intern. Congr. of Oto-Rhino-Laryng. A'dam. v. Gorcum N.V. Assen *1953*

Berdal, P. Serological examinations of nasal polyp fluid. Acta oto-laryng. Stockholm, Sup. 115 *1954*

Berger, W. und Lang, F. J. Zur Histopathologie der idiosynkrasischen Entzündung in der menschlichen Haut. Beitr. path. Anat., Jena, 87: 71 *1931*

Bickel, G. Valeur de l'eosinophilie dans le diagnostic des états allergiques. Acta allerg.; K'hvn, III Sup. 1 *1950*

Biering, A. Childhood pneumonia including pertussis pneumonia and bronchiectasis. Acta paediatr. 45: 348 *1956*

Bierman, W. H. Sinusitis bij kinderen. Diss. A'dam *1954*

Biggart, J. H. Some observations on the eosinophile cell. J. of Path. Bact., 35: 799 *1932*

Björk, H. Dental sinusitis; Frequency and treatment. Acta oto-laryng., Stockholm, Sup. 118 *1954*

Björkwall, T. Bacteriological examinations in maxillary sinusitis. Acta oto-laryng., Stockholm, Sup. 83 *1950*

Blatt, H. und Nantz, F. A. Sinusitis due to bacterial allergy: identified by tissue culture and treated by specific desensitization. Excerpta med., Amsterdam, S. XI; III: 1836 *1950*
Bjuggren, G. and Tunevall, G. The Pfeiffer Bacillus in otitis in children. Acta oto-laryng.; Stockholm, 38: 130 *1950*
Bohrod, M. G. Histology of allergic and related lesions. Progr. Allergy, IV.; S. Karger, Basel *1954*
Boies, L. R. Management of chronic sinus disease. Chronic maxillary sinusitis. Arch. Otolaryng., Chicago. 59: 36 *1954*
Bordet, P. Les anticorps microbiens dans les états allergiques. Acta allerg., K'hvn. Sup. I: 92 *1950*
Botet, J. M. F. 148 cas de coryza spasmodique à Barcelone. Proc. of the Vth int. Congr. of Oto-Rhin. Laryng. A'dam.; v. Gorcom N.V., Assen *1953*
Bowman, K. L. e.a. Influence of a single dose of A.C.T.H. on the atopic and histamine skinreactions. J. Allergy; St. Louis, 23: 130 *1952*
Brown, E. E. Fifty symptoms of chronic sinusitis in children, with differential diagnosis of each symptom. Arch. Pediatr.; N.Y., 67: 503 *1950*
Brown, G. T. Eosinophilia in asthma, hay fever and allied conditions. J. Laborat. Clin. Med. XII: 1145 *1927*
Brutel de la Rivière, J. J. Over allergische huidreacties bij niet-allergische personen. Diss. Leiden *1932*
Bruun, E. Allergic examination and anti-allergic treatment of vasomotor rhinitis. Acta allerg.; K'hvn, 8: 256 *1955*
Buch, A. Non-diagnosed maxillary sinusitis. Acta oto-laryng.; Stockholm, Sup. 77 *1949*
Buckles, M. G. Surgical treatment of bronchiectasis in children. J. Amer. Med. Ass. 143: 344 *1950*
Bullen, S. S. cit. Grove *1947*

Calamida, U. und Bertarelli, E. Ueber die Bakterienflora der Nasensini und des Mittelohres. Cent. bl. Bakt., Paras. Inf. Krankh.; Org., 32: 428 *1902*
Cameron, J. A. M. An investigation of the part played by allergy or sensitization as a factor in predisposing the mucous membrane of the nasal passages and the paranasal sinuses to infection and its bearing upon the treatment of disease of these cavities. J. Laryng. Otol.; London, 50: 493 *1935*
Campbell, A. C. P., Drennan, A. M. and Rettie, T. The relationship of the eosinophile leucocyte to allergy and anaphylaxis. J. Path. Bact., 40: 537 *1935*
Carcò, P. cit. Salinger, S.: The paranasal sinuses. Arch. oto-laryng.; Chicago, 24: 204 *1936*
Carmack, J. W. Sinusitis in children. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 40: 515 *1931*
Cate ten, H. J. Onderzoek bij asthma patiënten naar overgevoeligheid voor verstoven allergeen-extracten. Diss. Groningen, *1954*
Chiari cit. Skillern. 1920
Chladeck, V. Cytology of the nasal secretion with a special regard to the diagnosis of allergical phenomena. Acta otolaryng.; Stockholm, 35: 508 *1947*
Chobot, R. The incidence of sinusitis in asthmatic children. Am. J. Dis. Child.; 39: 257 *1930*
Clair Thomson, St. and Hewlett, R. T. The fate of micro-organisms in inspired air. The Lancet; London, I: 86. *1896*
Clarke, J. A. and Rogers, H. L. A statistical study of allergic (vasomotor) rhinitis. Arch. otolaryng.; Chicago, 25: 124 *1937*
Clerf, L. H. The interrelationship of sinus disease and bronchiectasis with special reference to prognosis. Laryngoscope; London, 44: 568 *1934*
Cohen, M. B., Nelson, T. and Reinarz, B. H. Observations on the nature of the house dust allergen. J. Allergy; St. Louis, 6: 517 *1935*

Cook, Th. J. Maxillary sinus disease of dental origin. Amer. J. Orthodont., 33: 765 *1947*
Cooke, R. A. Infective asthma: Indication of its allergic nature. Amer. J. Med. Sc. 183: 309 *1932*
Corone, cit. Pautrizel. 1955
Cowie, D. M. and Jimenez, B. Cytologic examination of nasal smears of sensitized and non-sensitized persons with nasal symptoms. Arch. Int. Med.; Chicago, 57: 85 *1936*
Craddock, W. H. Perennial nasal allergy, a review of eighty cases. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 58: 671 *1949*
Criep, L. H. Practical aspects of allergic rhinitis. J. Amer. Med. Ass., 136: 601 *1948*

Dagget, W. J. Sinusitis: Acute and chronic. Practitioner; London, 173: 668 *1954*
Dal Bo, S. Le facteur allergique et le facteur infectieux dans le determinisme des affections nasales chroniques et a recidives. Acta allerg.; K'hvn. VIII: 44 *1955*
Damas Mora, M. Valeur diagnostique et pronostique de l'eosinophilie dans les maladies allergiques. Acta allerg.; K'hvn, IV: 253 *1951*
Davison, F. W. Does chronic sinusitis cause bronchiectasis? Ann. Otol., rhin. and lar., 53: 849 *1944*
Davison, F. W. Treatment of hyperplastic sinusitis. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 62: 412 *1953*
Denker, A., Kahler, O. Handbuch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde II. J. Sringer, Berlin *1926*
Dill, J. L. and Bolstad, D. S. Observations on the local use of cortisone in the nose in allergic rhinitis. Laryngoscope; St. Louis, 61: 415 *1951*
Discombe, G. Criteria of eosinophilia. The Lancet; London, I: 195 *1946*
Dishoeck, H. A. E. v. Die Bedeutung der ausseren Nase für die respiratorische Luftströmung. Acta oto-laryng.; Stockholm, 24: 494 *1936*
Dishoeck, H. A. E. v. Allergy in children with ear-nose and throatcomplaints. Acta oto-laryng.; Stockholm, 30: 225 *1942*
Dragsted, P. J. The circulating eosinophil cells in hayfever patients in relation to specific desenzitization. Acta allerg.; K'hvn, VI: 103 *1953*

Eerland, L. D. en Swinnen, R. R. Uitkomsten der longresectie wegens brochiectasie. Ned. Tschr. Geneesk., 96:II 1145 *1952*
Eggston, A. A. and Wolff, D. Histopathology of the ear, nose and throat. The Williams & Wilkins Comp., Baltimore *1947*
Eickhoff, H. Zur Frage der histopathologischen Bildes der chronischen Kieferhöhlenschleimhautentzündung. Ztschr. Laryng.; Stuttgart, 33 Jhrg.; Heft 7/8 *1954*
Elmes, P. C., Knox, K., Fletcher, C. M. Sputum in chronic bronchitis. The Lancet, London, II: 899 *1953*
Engel, S. Die Lunge des Kindes. G. Thieme Verlag Stuttgart, *1950*
Eriksson-Lihr, Z. et al. Investigations of the function of the suprarenal cortex in allergic disease. Acta allerg.; K'hvn, II: 299 *1949*
Esselier, A. F. et al. The phagocytic activity of the eosinophile granulocytes. Influence of cortison and hydrocortison acetate on eosinophil and neutrophil phagocytosis. Internat. Arch. Allergy; (Basel), 6: 129 *1955*
Exter, P. van. Het bronchografisch onderzoek bij asthma patiënten. Diss. A'dam, *1953*
Eyermann, C. H. Nasal manifestations of allergy. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 36: 808. *1927*

Fabricant, N. D. Significance of the Ph of nasal secretions in situ. Arch. Otolaryng.; Chicago, 34: 150 *1941*

FARRELL, J. T. The importance of early diagnosis in bronchiectasis. J. Amer. Med. Ass., 106: 92 *1936*
FARRERONS-CÓ, J. F. Food allergy. The therapy of bronchial asthma. ed. by Jhr. Dr. W. J. Quarles van Ufford; H. E. Stenfert Kroese, Leiden *1956*
FAULKNER, E. R. Problems in diagnosis and treatment of hyperplastic sinusitis and allergy. Ann. otol., rhin. and lar., 47: 144 *1938*
FEER, E. Diagnostik der Kinderkrankheiten. Springer Verlag, Wien, *1951*
FEINBERG, S. M. Allergy Therapy. J. Amer. Med. Ass. 147: 617 *1951*
FELIX, E. Die Mikroorganismen der normalen Nasenhöhle. Wien. med. Wschr., 53: 646 *1903*
FINCK, H. P. Tissue changes in the nasal mucosa. The Laryngoscope; St. Louis, 37: 11 *1927*
FINDEISEN, D. G. R. Ueber die chronische sinusitis maxillaris und sinobronchitis bei Kindern. Dtsch. Gesd. Wes., 9: 376 *1954*
FINEMAN, A. H. Studies in hypersensitiveness XXIII. J. Immunol.; Baltimore, 11: 465 *1926*
FISHER, I. An unusual late histologic change, seen in the intracutaneous tuberculine reaction. J. investigat. Dermat.; Baltimore, 23: 233 *1954*
FLETCHER, E. Bronchiectasis. A study of 100 proved cases. J. Thorac. Surg.; St. Louis, 4: 460 *1935*
FRANSSEN, M. G. C. Hooikoorts (symposium) H. E. Stenfert Kroese, Leiden *1954*
FRANSSEN, M. G. C. Allergy in chronic purulent maxillary sinusitis. Acta allerg.; K'hvn, IX: 221 *1955*
FRIEDMAN, T. B. Rapid method for the determination of blood eosinophilia. J. Amer. Med. Ass., 103: 1618 *1934*
FULLER, C. B. S. Asthma in childhood. A survey of the work of an asthma clinic in Hamshire; Brit. Med. J., II: 632 *1952*

GEUNS, H. A. VAN. Ueber den Wert intrakutaner Hauttests. Acta allerg.; K'hvn, X: 39 *1956*
GELL, P. G. H. and HINDE, I. T. The histology of the tuberculin reaction and its modification by cortisone. The Brit. J. Exper. Path., 32: 516 *1951*
GILL, W. D. Ocular allergy. Arch. Ophth.; (Chicago), 42: 238 *1949*
GILLESPIE, M. Asthma research. Nasal conditions, The Brit. Med. J., I: 1138 *1930*
GILL-CAREY, C. Asthma research. Nasal conditions. The Brit. Med. J. I: 1138 *1930*
GODLOWSKI, Z. Z. Transportation of the anaphylactogenic property by eosinophil. The Brit. J. Exper. Path., 29: 511 *1948*
GOLDMAN, J. L. ET AL. Sinus disease and asthma: The problem of foci of infection. The Laryngoscope; St. Louis, 65: 152 *1955*
GOLDNER en MANN. cit. Koch. 1947
GOODALE, R. L. Management of sinusitis in cases of bronchiectasis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 34: 792 *1941*
GRAAF, J. DE. Onderzoekingen over de locale, passieve pollenovergevoeligheid. Diss. Groningen, *1933*
GROVE, R. C. Sinusitis and allergic diseases. Amer. Practioner, I: 468 *1947*
GROVE, R. C. The importance of sinusitis in allergic manifestations. The Laryngoscope; St. Louis, 59: 653 *1949*
GROVE, R. C. Importance of hyperplastic sinusitis in etiology of allergic rhinitis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 57: 267 *1953*
GROVE, R. C. and FARRIOR, J. B. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients. J. Allergy; St. Louis, 11: 271 *1940*
GUDBJERG, C. E. Bronchiectasis-Dextrocardie-Sinusitis. Acta Radiol.; Stockholm, 42: 412 *1954*
GUERRANT, J. L. ET AL. Asthma with sinus disease. J. Allergy; St. Louis, 21: 187 *1950*
GUNDRUM, L. K. Sinusitis in children. Arch. Pediatr.; N.Y., 65: 293 *1948*

HAJEK, M. Pathologie und Therapie der entzündlichen Erkrankungen der Nebenhöhlen der Nase. *1899*
HALBERT, F. and ELLSTROM, R. A. Morning changes in numbers of circulating eosinophils in infants. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.; N.Y., 80: 747 *1952*
HALLO, H. C. Bacteriele infecties van de luchtwegen bij kinderen met asthma. Ned. Tschr. Geneesk., 98, III: 2642 *1954*
HANSEL, F. K. Clinical and histopathological studies of the nose and paranasal sinuses in allergy. J. Allergy; St. Louis, 1: 43 *1929*
HANSEL, F. K. Allergy of the nose and paranasal sinuses. Mosby Comp. St. Louis, *1956*
HANSEL, F. K. Allergy of the upper and lower respiratory tracts in children. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 49: 579 *1940*
HANSEL, F. K. Outline on allergy as related to otolaryngology. Progr. Ophthalm. Otolaryng. I; Grune & Stratton, N.Y. *1953*
HANSEL, F. K. Clinical allergy. C. V. Mosby Comp. St. Louis, *1953*
HANSEN, K. Lehrbuch der inneren Medizin. 3 Auflag., 2. Band: 785. G. Thieme Verlag, Stuttgart. *1954*
HAXTHAUSEN, H. Behavior of allergic skin reactions after A. C. T.H. therapy. Acta allerg.; K'hvn., IV: 305 *1951*
HEARN, G. W. Chronic bronchitis. Acta allerg.; K'hvn., IX: 227 *1955*
HEERUP, L. und KETTEL, K. Vergleichende histopathologische, bakteriologische und klinische Untersuchungen bei chronischer Kieferhöhlenentzündung. Acta otolaryng.; Stockholm, XXV: 471 *1937*
HEINEKE, A. und DEUTSCHMANN, F. Das Verhalten der weissen Blutzellen während des Asthma-anfalles; Münch. med. Wschr., 53: 797 *1906*
HERBERTS, G. On the function of the eosinophils in anaphylactic reactions. Acta allerg.; K'hvn., IX: 53 *1955*
HERS, J. F. P. The histopathology of the respiratory tract in human influenza. Diss. Leiden, *1954*
HERS, J. E. P. and MULDER, J. The mucosal epithelium of the respiratory tract in muco-purulent bronchitis caused by Haemophilus Influenzae. J. Path. Bact., 66: 103 *1953*
HERS, J. F. P. Pathologische anatomie der bronchiectasieën. Boerhaave Zomercursus Bronchiectasieën, Leiden, *1954*
HERXHEIMER, H. Induced asthma in man. The Lancet; London, I: 1337 *1951*
HILDING, A. The physiology of drainage of nasal mucus. Arch. otolar., 15: 92 *1932*
HODGE, G. E. Some factors in the relationship of upper respiratory infection and bronchiectasis; J. Lar. Otol; London, 53: 485 *1938*
HOGG, J. C. Discussion on the role of sinusitis in bronchiectasis. Proc. Roy. Soc. Med.; London, 42: 1089 *1950*
HOLLENDER, A. R. Office treatment of the nose, throat and ear. 3rd ed. The Yearbook Publ. Inc.; Chicago, *1950*
HOLMES, TH., GOODELL, H. e.a. The Nose. C. C. Thomas Publ.; Springfield *1950*
HUËT, G. J. De constitutionele stigmata bij het asthma van kinderen. Mschr. kindergeneesk. (Leiden). 22: 73 *1954*
HUIZINGA, E. Bronchological Pneumonology. (Semon lecture). J. Laryng. Otol.; London, 69: 1 *1955*

INGELSTEDT, S. and IVSTAM, B. The source of nasal secretions in infections, allergic and experimental conditions. Acta otolaryng.; Stockholm, 37: 446 *1949*
ISRAËLS, A. A. Asthma bronchiale, etterige (bacteriele) bronchitis en het endocrine systeem. Diss. Groningen, *1952*

JADASSOHN, W. Eosinophile und urticarielle Quaddel. Arch. Dermat. Syph.; (Berlin), 166: 458 *1932*

Jenssen, W. Beiträge zur Bakteriologie und Histologie der Nasennebenhöhlen. Zschr. Hals-, Nas.-, Ohr.hk.; (Berlin), 32: 439 *1933*
Johnston, W. H. Nasal sinus disease in children, its diagnosis and treatment. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 53: 660 *1944*
Jordan, P. H. e.a. Eosinopenia due to glucose administration. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.; N.Y., 73: 243 *1950*
Jowett. cit. Buch 1949
Kahn, J. S. and Stout, B. F. Allergy and infection. J. Amer. Med. Ass., 99: 1495 *1932*
Kallos, P. Ueber Vorkommen von Eosinophilzellen in Sekret der Nase, der Nebenhöhlen und der Tonsillen. Acta otolaryng.; Stockholm, 22: 107 *1934*
Kerekes, G. Nasennebenhöhlen und Atemmechanismus. Acta otolaryng.; Stockholm, 21: 438 *1935*
Kern, R. A. and Schenck, H. P. Chronic paranasal sinusinfection. Arch. otolar., 18: 425 *1933*
Kistner, F. B. Histopathology and bacteriology of sinusitis. Arch. otolaryng.; Stockholm, 13: 225 *1931*
Kline, B. S. and Young, A. M. Normergic and allergic inflammation. J. Allergy; St. Louis, 6: 247 *1935*
Kline, B. S. and Young, A. M. Cases of reversible and irreversible allergic inflammation. J. Allergy; St. Louis, 6: 258 *1935*
Kline, B. S. Cohen, M. B. and Rudolph, J. A. Histologic changes in allergic and non-allergic wheals. J. Allergy; St. Louis, 3: 531 *1932*
Kluczka, J. Die paradentose in ihrer Beziehung zur Kieferhöhle. Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhk., 14: 442 *1951*
Knott, F. A. and Pearson, R. S. B. Eosinophilia in allergic conditions. Guy's Hosp. Rep.; London, 85: 94 *1935*
Knox, K., Elmes, P. C. and Fletcher, C. M. Chronic bronchitis. An attempt to control chronic infection with Haemophilus Influenzae by aërosol therapy. The Lancet; London, I: 120 *1955*
Koch, H. Allergical investigations of chronic otitis. Acta Oto-laryng.; Stockholm; Suppl. 62 *1947*
Kuhn, H. A. and Linton, L. D. Allergy in relation to otolaryngology. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 51: 162 *1942*

Lahikainen, E. A. Clinico-Bacteriologic studies on acute otitis media. Acta otolaryng.; Stockholm, Sup. 107 *1953*
Lanza Castelli, R. A. et Elkeles, G. Bactériologie et bactériotherapie en oto-rhino-laryngologie. Ann. oto-laryng.; Paris, 67: 152 *1950*
Laporte, R. Histo-cytologie des réactions locales d'hypersensibilité chez le cobaye. Ann. Inst. Pasteur; Paris, 53: 598 *1934*
Larroudé, C. Sinusites chroniques et allergie. Acta otolaryng.; Stockholm, 36: 251 *1949*
Larsell, O. and Fenton, R. A. Lymphatic pathways from the nose. Arch. Otolaryng.; Stockholm, 24: 697 *1936*
Latta, J. and Schall, R. The histology of the epithelium of the paranasal sinuses under various conditions. Ann. Otol. Rhinol; St. Louis, 43: 945 *1934*
Lendrum, A. C. Staining of eosinophil polymorphs and enterochromaffin cells in histological sections. J. Path. Bact. 56: 441 *1944*
Lindskog, G. E. and Hubbell, D. S. An analysis of 215 cases of bronchiectasis. Surg. Gyn. Obstetr.; Chicago, 100, 6: 643 *1955*
Linton. cit. Kuhn and Linton.
Lloyd, E. The care and treatment of the chronic bronchitic. Practitioner; London, 175: 663 *1955*

Lucas, H. A. The histopathology of sinusitis. J. Laryng. Otol.; London, 66: 480 *1952*
Luongo, R. Sinusitis in children. The Laryngoscope; St. Louis, 44: 71 *1934*

Majer, E. H. Neue histologische Befunde bei Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis. Pract. oto-rhino-laryng.; Basel, 13: 38 *1951*
Manasse, P. Die pathologische Anatomie der Nebenhöhleneiterungen. Zschr. Hals-Nas.-Ohrhk., 4: 473 *1923*
Manges, W. F. Accessory nasal sinus disease and associated lung lesions in children. Arch. Pediatr.; N.Y., 49: 141 *1932*
Maspetiol, Chauvet, et Carré. La sinusite maxillaire chronique de l'enfance. Ann. oto-laryng.; Paris, 67: 758 *1950*
Maspetiol, Chauvet, et Mlle Desbois. Traitement de la sinusite maxillaire de l'enfant. Ann. oto-laryng.; Paris, 72: 430 *1955*
Mathov, E. Allergy to cold in the respiratory system. Ann. Allergy; S. Paul, 8: 366 *1950*
Mathov, E. Allergy to cold as an occupational disease. Ann. Allergy; S. Paul, 8: 373 *1950*
Maunsell, K. Respiratory allergy to fungus spores. Progr. Allergy, 4: 457 *1954*
May, J. R. Antibiotics in chronic bronchitis. Lancet: London, II: 899 *1953*
May, J. R. Pathogenic bacteria in chronic bronchitis. Lancet, London, II: 839 *1954*
Mayo, Ch. W. and Rice, R. G. Situs inversus totalis. Arch. Surg., 58: 724 *1949*
Mc Callum, W. G. A stain for Influenza bacilli in Tissues. J. Am. Med. Ass., 72: 193 *1919*
Mc Laurin, J. G. Interrelationship of upper and lower respiratory infection. Ann. Otol. Rhinol.; S. Louis, 52: 589 *1943*
Mc Quiddy, E. L. and Sheldon, J. M. Allergy to the eye, ear, nose and throat. Arch. Otolaryng.; Chicago, 59: 749 *1954*
Melchior, R. Allergie et troubles vasomoteurs de la muqueuse nasale et sinusienne. Acta oto-rhino-laryng. belg., 4: 5—160 *1950*
Melchior, R. De la discrimination entre les maladies allergiques et non allergiques du nez et des sinus. Proc. Vth. intern. Congr. oto-rhinol.-laryng.; A'dam; v. Gorcum N.V., Assen *1953*
Meurman, Y. Bacteriological examination and determination of bacterial resistance in chronic suppyrative otitis media with central perforation. Acta otolaryng.; Chicago, Sup. 100: 6 *1952*
Montreuil, F. Fungus infection of the antrum. J. Laryng. Otol.; London, 69: 559 *1955*
Morrison, L. F. Management of chronic frontal sinusitis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 59: 48 *1954*
Morrison Smith, J. Asthma in school children. Acta allerg.; K'hvn, IX: 226 *1955*
Mulder, J. Over bepaalde, zowel sporadisch als periodiek, endemisch optredende luchtweg katarrhen en de aetiologische betekenis daarbij van haemoglobinophile bacterien (Pfeiffer). Geneesk. Tschr. N.I., 21: 72 *1932*
Mulder, J. Haemophilus „Influenzae" (Pfeiffer). Diss. Groningen, *1937*
Mulder, J. Haemophilus influenzae (Pfeiffer) as ubiquitous cause of common acute and chronical purulent bronchitis. Acta med. scand., 94: 98 *1938*
Mulder, J. Haemophilus Influenzae and Influenza virus in relation to bronchitis. J. Path. Bact.; London, 50: 317 *1940*
Mulder, J. Types of pneumococci in pneumococcal affections of adults in Holland. Acta med. scand., 112: 103 *1942*
Mulder, J. Dagelijks voorkomende ziekten der luchtwegen en longen. Vorder. der Geneesk., 1945—1948. Univ. Pers; Leiden, *1949*
Mulder, J. Influenza virus en Haemophilus influenzae als parasieten van het slijmvlies van de tractus respiratorius. Handel. v. h. 31ste Ned. Nat. en Geneesk. Congr.; Groningen, *1949*

Mulder, J. Bacteriële bronchitis en haar anti-bacteriële behandeling. De ziekten van luchtwegen, longen en borstvlies. Aanwinsten, 2e serie. Elsevier; A'dam, *1952*
Mulder, J., Goslings, W. R. O., Plas, M. C. v. d., en Lopes Cardozo, P. L., Studies on the treatment with antibacterial drugs of acute and chronic mucopurulent bronchitis caused by Haemophilus Influenzae. Acta med. scand., 143: 32 *1952*
Mulder, J. and Hers, J. F. P. The possible correlation between the appearance of fetid bronchitis and co-existent „metaplastic" epithelium in bronchiectasis. Acta med. scand., 150: 427 *1955*
Mullin, W. V. Surgical indication in disease of the nasal sinuses due to allergy. Surg. Clin. N. America, 15: 839 *1935*
Mullin, W. V. and Rijder, C. T. Studies on the lymph drainage of the accessory nasal sinuses. Laryngoscope, 31: 158 *1921*
Musser Houser, K. The allergic nose. Arch. Otolaryng.; Chicago, 44: 565 *1946*

Nail, J. B. Chronic maxillary sinusitis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 34: 99 *1941*
Navarro, J. Evaluation of the part taken by the paranasal sinuses in the pathogenesis of focal infection. Excerpta Med.; Amsterdam, S. XI, 4: 93 *1951*
Nelson, T. Constitution and allergic manifestation. J. Allergy; St. Louis, 5: 124 *1934*
Neuberger, F. Untersuchungen zur Bakteriologie gesunder und traumatisierter Nasen. Mschr. Ohrh.k.; Wien, 85: 33 *1951*
Nielsen, J. C. Studies of the aetiology of acute otitis media. Diss. Copenhagen, *1945*
Noble, W. C. and Brainard, D. H. The bacteriology of the nose and throat. J. Laborat. Clin. Med.; St. Louis, 17: 573 *1932*

Olsen, A. M. and Clagett, O. T. The treatment of bronchiectasis. The Med. Clin. N. America, (Mayo clinic number); July, 1019 *1954*
O'Malley, J. F. Ventilation of the nose and accessory sinuses. Oscillograph method of investigation. J. Laryng. Otol.; London, 50: 389 *1935*
Ondraschek, G. Seltener Verbindungsgang zwischen Oberkiefer- und Stirnhöhle. Röntgenpraxis; Leipzig, XV: 289 *1943*
Oppikofer, E. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. Arch. f. Laryng. Rhinol.; Berlin, 19: 28 *1907*
Orie, N. G. M. and Israëls, A. A. The role of bacterial bronchial infection in bronchial asthma. Acta allerg.; K'hvn, Sup. III: 73 *1953*
Orie, N. G. M., Huizinga, E., Israëls, A. A. e.a. Over brochiectasieën. Geneesk. Bl.; Haarlem, 46. I. 1 *1953*
Orie. cit. Warringa. 1955
Ormerod, F. C. The relationship between diseases of the upper respiratory passages and the surgery of the chest. J. laryng. Otol.; London, 56: 277 *1941*
Osmun, P. M. Sinusitis. Bull. Vancouver. Med. Ass., 26: 161 *1950*
Oswald, N. C. The development and assessment of bronchiectasis. Clin. J.; London, 78: 179 *1949*
Oswald, N. C. Chronic bronchitis; factors in pathogenesis and their clinical application. Lancet; London, I: 271 *1954*
Overholt, R. H., Walker, J. H. and Woods, F. M. Hidden or unsuspected bronchiectasis in the asthmatic patient. J. Amer. Med. Ass., 150: 438 *1952*

Pautrizel, R. Portmann, M. e.a. A propos de l'allergie en rhinologie. Rev. laryng.; Bordeaux, 76: 33 *1955*
Pearson, R. S. B. Investigation of the skin reaction of asthmatics. Guy's Hosp. Rep.; London, 83: 86 *1933*
Penneys, R. e.a. Reduction in the number of circulating eosinophils following induced anoxaemia. Bull. Johns Hopkins Hosp., 86: 102 *1950*

Pepis, J. and Duveen, G. E. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. Internat. Arch. Allergy Appl. Immun.; Basel, 2: 147 *1951*
Perret, P. La rhinite allergique. Pract. oto-rhino-laryng.; (Basel), 15: 243 *1953*
Peshkin, M. M. Pittfalls of the skintests in allergy; J. Amer. Med. Ass., 157: 820 *1955*
Peshkin, M. M. and Rost, W. L. The incidence of protein sensitization in the normal child. Am. J. Dis. Child., 23: 51 *1922*
Plas, M. C. v. d. Studie over de behandeling van haemophilus bronchitis met anti-bacteriële stoffen. Diss. Leiden, *1951*
Price, W. C. Apparatus for aspiration of posterior pharyngeal secretions. J. Allergy; St. Louis, 21: 179 *1950*
Prickman, L. E. and Peters, G. A. Allergic Bronchial Disease. The Med. Clin. N. America (Mayo clinic number); July, 963 *1954*
Proetz, A. W. Nasal ciliated epithelium with special reference to infection and treatment. J. Laryng. Otol.; London, 49: 557 *1934*

Quarles van Ufford, W. J. Adrenal function tests and allergic diseases. Acta allerg.; K'hvn, Sup. III: 48 *1953*
Quinn, L. H. and Meyer, O. O. The relationship of sinusitis and bronchiectasis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 10: 152 *1929*

Rackemann, F. M. and Weille, F. L. Nasal sinusitis and asthma: A Thesis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 30: 1051 *1939*
Rackemann en Tobey. cit. Rackemann and Weille. 1939
Raffel, S. Immunity. p. 246. N.Y.; Appleton-century Crofts, *1953*
Raffel, S. Delayed hypersensitivities. Progr. Allergy, IV: 173; S. Karger, Basel *1954*
Raffel, S. Bacterial hypersensitivity. J. Allergy; St. Louis, 27: 199 *1956*
Randolph, T. G. Blood studies in allergy. J. Allergy; St. Louis, 15: 89 *1944*
Rappaport, B. Z., Samter, M. e.a. A.C.T.H. in ragweed pollinosis. J. Allergy; St. Louis, 22: 304 *1955*
Rawlins, A. G. Chronic allergic sinusitis. Laryngoscope; St. Louis, 57: 381 *1947*
Reid, L. M. Mc. A. Pathology of chronic bronchitis. Lancet; London, I: 275 *1954*
Rhoads, P. S. Joint responsibility of the otolaryngologist and the internist in removal of focal infection. Laryngoscope; St. Louis, 63: 249 *1953*
Rhodes, W. L. Allergy and infection of the nose and the paranasal sinuses. Med. Rec.; Washington, 156: 224 *1943*
Ringoen, A. R. The origin of the eosinophil leucocytes of mammals. Fol. haemat.; Leipzig, band 27 Hft. 1: 10 *1922*
Royle, H. X-Ray Appearances in Asthma. Brit. Med. J., I: 577 *1952*
Rudberg, R. D. Acute otitis media. Acta oto-laryng.; Stockholm, Suppl. 113 *1954*
Rudolph, J. A. and Cohen, M. B. Vasomotor rhinitis with negative skin tests: a local nasal allergy. J. Allergy; St. Louis, 5: 476 *1934*
Rüedi, L. Die Erkrankungen der Nasennebenhöhlen im Kinderalter. Schweiz. med. Wschr., 83: 1247 *1953*
Rümke, C. L. Het aantal eosinophiele granulocyten in het bloed gedurende training. Diss. Groningen, *1953*

Sabin, F. R. Studies of living human blood cells. Bull. Johns Hopkins Hosp., 34: 277 *1923*
Sabin, F. R., Cunningham, R. S. e.a. The normal rhythm of the white blood cells. Bull. Johns Hopkins Hosp., 37: 14 *1925*
Salèn, E. B. Allergy and infection. Acta allerg., K'hvn. III: 84 *1950*
Salèn, E. B. Valeur des cuti-et des intradermoréactions dans le diagnostic des états allergiques. Acta allerg.; K'hvn, I: 5 *1950*
Schlecht, H. und Schwenker, G. Ueber die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. Dtsch. Arch. klin. Med., 108: 405 *1912*

Schüle, H. Zur Röntgendiagnostik der Kieferhöhle. Zschr. Laryng.; Stuttgart, 32: 518 *1953*
Schwarz, M. Symptome und Diagnose der Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten. G. Thieme Verlag. Stuttgart, *1956*
Selye, H. Stress and disease. Laryngoscope; St. Louis, 65: 500 *1955*
Semenov, H. The surgical pathology of nasal sinusitis. J. Amer. Med. Ass., 111: 2189 *1938*
Sewall, E. C. Sinusitis allergy and the common cold. Arch. Otolaryng.; Chicago, 22: 425 *1935*
Shambaugh, G. E. jr. The basement membrane in the mucosa of the upper respiratory passage. Arch. Otolaryng.; Chicago, 13: 556 *1931*
Shambaugh, G. E. jr. Nasal allergy for practicing rhinologist. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 54: 43 *1945*
Shea, J. J. The pathology of nasal polyps and related growths. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 56: 1029 *1947*
Sheldon, J. M., Lovell, R. G., Mathews, K. P. A manual of clinical allergy. W. B. Saunders Comp.; Philadelphia, *1953*
Sherman, W. P. and Seebohm, P. M. Passive transfer of cold urticaria. J. Allergy; St. Louis, 21: 414 *1950*
Shibley, G. S., Hanger, F. M., Dochez, A. R. Studies in the common cold. J. Exper. Med.; N.Y., 43: 415 *1926*
Siemens. cit. Mulder 1942.
Silcox, L. E. Treatment of hyperplastic sinusitis. Laryngoscope; St. Louis, 62: 426 *1952*
Simonton, K. M. Observations on paranasal sinusitis among patients subjected to lobectomy for bronchiectasis. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 52: 548 *1943*
Skillern, R. H. The catarrhal and suppurative diseases of the accessory sinuses of the nose. 3rd ed. J. B. Lippincott Comp.; Philadelphia-London, *1920*
Spain, W. C. and Cooke, R. A. Studies in specific hypersensitiveness. J. Immunol.; Baltimore, IX: 521 *1924*
Spangler, R. H. Eosinophilia in Syphilis. J. laborat. Clin. Med.; St. Louis, 20: 733 *1935*
Sparrevohn, U. R. and Buch, A. The bacteriology of maxillary sinusitis. Acta oto-laryng.; Stockholm, 33: 425 *1946*
Stevenson, W. Chronic maxillary sinusitis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 13: 506 *1931*
Stewart, J. P. and Kawa, M. Z. Further observations on the effect of cortisone and A.C.T.H. in the treatment of allergic rhinitis. J. Laryng. Otol.; London, 68: 193 *1954*
Storm van Leeuwen, W. Allergic diseases. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia-London, *1925*
Storm van Leeuwen, W. und Niekerk, J. v. Ueber die Bluteosinophilie bei Allergikern. Zschr. exp. Med.; Berlin, 63: 393 *1928*
Strang, R. S. Chronic nasal catarrh. Practitioner; London, 173: 650 *1954*
Strömme, O. A cyto-histological method as a diagnostic aid in allergic antral sinusitis. Ann. Allergy; St. Paul, 8: 362 *1950*
Strömme, O. Some aspects of allergic maxillary sinusitis with special consideration of latent allergy. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 60: 336 *1951*
Strömme, O. Studies on the histopathology of pollinosis. Acta oto-laryng.; Stockholm, Sup. 104 *1952*
Strömme, O. On histological reactions in allergic nasal mucosa caused by pollen. Acta allerg.; K'hvn, VIII: 251 *1955*
Stuart-Harris, C. H. Pownall, M. e.a. The factor of infection in chronic bronchitis. Quart. J. Med.; Oxford, XXII.6.121 *1953*
Sutherland, C. Allergy and antral infection. Med. J. Australia, II: 492 *1936*

SVARTZ, N. The frequency of disease of the upper air passages including otitis in rheumatoid arthritis. Acta oto-laryng.; Stockholm, Sup. 116: 284 *1954*

TAGNON, R. et CORVILAIN, J. Action de l'hypoglycémie insulinique sur l'eosinophilie sanguine. Acta clin. belg., 5: 134 *1950*
TASSI, R. Comparison of haematic, secretory and tissural eosinophilia in nasal allergic affections. Excerpta med.; Amsterdam, S. XI; 4, 1815 *1951*
TAUNAY, A. E., DE SOUZA DIAS, M. C. Contribuicao ao estudo da flora bacteriana dao sinusites. Verificacao de sua sensibilidade aos antibióticos. Revista paulista med., 41: 405 *1945*
TESEO, L., CLERICI, E. and CAPUANI, G. Adrenal cortex response after intravenous injection of A.C.T.H. in seasonal hayfever patients before and after provoked nasal crisis. Acta allerg.; K'hvn, VII: 94 *1954*
THEODORE, F. H. Significance of coniunctival eosinophilia in the diagnosis of allergic coniunctivitis. The Eye, Ear, Nose, Throat Monthly; Chicago, 30: 653 *1951*
THOMAS, J. W., VAN ORDSTRAND, H. S., TOMLINSON, C. The treatment of bronchiectasis with chemotherapy and allergy management. Ann. Int. Med.; Lancester, 23: 405. *1945*
THOMSON en NEGUS. cit. Maspetiol.
THYGESON, P. The cytology of coniunctival exsudates. Am. J. Ophth., 29: 1499, 1512 *1946*
TILLEY, H. Chronic pyogenic inflammation of the antrum and other accessory sinuses. J. Laryng. Otol.; London, 50: 1 *1935*
TOPLEY & WILSON. Principles of Bacteriology and Immunity. II: 1992 *1945*

UFFENORDE, W. Die verschiedene Entzündungsformen der Nasennebenhöhlenhaut und ihre Behandlung. Zsch. Ohrhk.; München, 72: 133 *1915*
UNDRITZ, W. Ueber die Bedeutung und Entstehung einer besonderen Färbung der Nasenschleimhaut bei Asthma bronchiale, Asthma nasale, Rhinitis vasomotoria und andere Reflexneurosen der Nase. Zschr. Hals-Nas.-Ohrhk., 16: 149 *1926*
URDAL, K. and BERDAL, P. The microbial flora in 81 cases of maxillary sinusitis. Acta oto-laryng.; Stockholm, 37: 20 *1949*
URFER, F. Ueber die Zytologie des Nasensekretes bei entzündlichen und allergischen Nasenerkrankungen und ihre Beziehungen zum Blutbild. Mschr. Ohrhk.; Wien, 71: 817 *1937*

VAN ALYEA, O. E. Management of allergic sinusitis. Ann. Otol. Rhinol.; St. Louis, 64: 192 *1955*
VAUGHAN, W. T. Practice of allergy. H. Kimpton, London. *1939*
VAUGHN, J. The Function of Eosinophile leucocyte. Blood; Baltimore, 8: 1 *1953*
VEENEKLAAS, G. M. H. Fréquence et importance de la sinusite maxillaire chronique chez les enfants. Presse méd.; Paris, 58: 479 *1950*
VERCAUTEREN, R. and PEETERS, G. On the presence of an antihistaminicum in isolated eosinophilic granulocytes. Arch. intern. Pharmacodynamie, 89: 10 *1952*
VIEWEG, cit. Weber 1951 *1952*
VOSS, O. Gibt es ein dentales Kieferhöhlenempyeem? Arch. Ohr-, Nas.-, Kehlkh.k., 144: 113 *1938*
VOTAW, cit. Hansel 1953

WALDBOTT, G. L. e.a. Bronchiectasis in asthma. J. Allergy; St. Louis, 21: 339 *1950*
WARRINGA, R. J. Over bronchiectasie. Diss. Groningen, *1955*
WASSMUND, M. Lehrbuch der praktischen Chirurgie des Mundes und der Kiefer. Band 2. Verlag J. A. Barth; Leipzig, *1939*

WASSON, W. W. Bronchosinusitis disease. J. Amer. Med. Ass., 93: 2019 *1929*
WATERMAN, N. Over allergische, immuun-biologische aspecten van het kanker-proces. Geneesk. bl.; Haarlem, 47: 55 *1955*
WATKINS, A. B. K. Oto-rhino-laryngological considerations in bronchiectasis. Med. J. Australia, II: 118 *1936*
WATSON, S. H. and KIBLER, C. S. Role of allergy in bronchiectasis. J. Allergy; St. Louis, 10: 364 *1939*
WATSON, S. H. and KIBLER, C. S. Bronchiectasis. J. Amer. Med. Ass., 111: 394 *1938*
WEBER, H. H. Die Sinusitis maxillaris und das postsinusitische Lungensyndrom in der Röntgenpraxis. Schweiz. med. Wschr., 81: 207 *1951*
WEILLE, F. Studies in asthma. N. England J. Med., 215: 235 *1936*
WEINBERG, M. et SÉGUIN, P. Recherches biologiques sur l'éosinophilie. Ann. Inst. Pasteur; Paris, 28: 470 *1914*
WILKER, cit. Hodge. 1938
WINKENWERDER, W. Symposium on food allergy: the internist's viewpoint. J. Allergy; St. Louis, 21: 487 *1950*
WIRTH, E. Bakteriologische Befunde bei Nebenhöhlenentzündungen. Zschr. Laryng.; Stuttgart, 16: 453 *1928*
WISSLER, H. e.a. Diagnose und Therapie der chronischen Sinusitis maxillaris des Kindes. Schweiz. med. Wschr., 84: 668 *1954*
WITTKOWER, E. Psyche and allergy. J. Allergy; St. Louis, 23: 76 *1952*
WOLF, S. Reactions in the nasal mucosae. Arch. Otolaryng.; Chicago, 59: 461 *1954*
WOLF, S., HOLMES, P. H. e.a. An experimental approach to psychosomatic phenomena in rhinitis and asthma. J. Allergy; St. Louis, 21: 1 *1950*
WOODWARD, F. D. and SWINEFORD, O. Allergic rhinitis. Arch. Otolaryng.; Chicago, 34: 1122 *1941*
WYNN-WILLIAMS, N. Bronchiectasis: a study centred on Bedford and its environs. Brit. Med. J. I: 1194 *1953*